

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
DIREKTORIN: PROFESSOR DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Die Screening-Parameter des Hepatozellulären Karzinoms (HCCs) auf dem Prüfstand

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Maximilian Johannes Hager

2013

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatterin: Prof. Dr. Gabriele Kirchner
2. Berichterstatter: PD Dr. Stefan Farkas
Tag der mündlichen Prüfung: 13.08.2013

**Gewidmet meiner Mutter Josefa
(1958-2011)**

*Das Leben ist endlich,
die Liebe wird unendlich sein.*

INHALT

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 6 |
| 1.1. Tumorerkrankungen weltweit | 6 |
| 1.2. Tumorerkrankungen der Leber | 6 |
| 1.3. Charakteristik des Hepatozellulären Karzinoms (HCCs) | 7 |
| 1.3.1. Risikofaktoren | 7 |
| 1.3.2. Klinisches Management: Prävention, Überwachung, Diagnostik und Therapie | 10 |
| 1.4. Zielsetzung der Arbeit | 16 |
| 2. Patienten und Methoden | 17 |
| 2.1. Patientenauswahl und Datenerhebung | 17 |
| 2.2. Erhobene Parameter | 17 |
| 2.3. Programme und Auswertungen | 20 |
| 3. Ergebnisse der Univariaten Analysen | 24 |
| 3.1. Auswertung diagnostischer und therapeutischer Parameter | 29 |
| 3.1.1. Art der Erstdiagnose (ED) | 29 |
| 3.1.2. Risikofaktoren | 32 |
| 3.1.3. Primärtherapie | 36 |
| 3.2. Auswertung patientenspezifischer Parameter | 39 |
| 3.2.1. Geschlecht | 39 |
| 3.2.2. Alter | 42 |
| 3.3. Auswertung der Stadien-Einteilungen | 45 |
| 3.3.1. Child-Pugh-Score | 45 |
| 3.3.2. Okuda-Stadium | 48 |
| 3.3.3. Clip-Score | 51 |
| 3.3.4. BCLC-Stadium | 54 |
| 3.4. Auswertung klinischer Parameter | 57 |
| 3.4.1. Anzahl der HCC-Herde | 57 |

| | |
|--|------------|
| 3.4.2. Maximaler Tumordurchmesser | 60 |
| 3.4.3. Aszites..... | 63 |
| 3.4.4. Pfortaderthrombose (PAT) | 66 |
| 3.4.5. Leberzirrhose..... | 69 |
| 3.5. Auswertung der Laborparameter | 72 |
| 3.5.1. Alphafetoprotein (AFP) | 72 |
| 3.5.2. Quick..... | 76 |
| 3.5.3. Gesamtbilirubin..... | 80 |
| 3.5.4. Alkalische Phosphatase (AP)..... | 84 |
| 4. Ergebnisse der Multivariaten Analyse | 87 |
| 5. Diskussion | 89 |
| 5.1. Material und Methoden..... | 89 |
| 5.2. Ergebnisse..... | 91 |
| 5.2.1. Diagnostische Parameter..... | 93 |
| 5.2.2. Patientenspezifische Parameter..... | 95 |
| 5.2.3. Stadien-Einteilungen und Primärtherapie..... | 97 |
| 5.2.4. Klinische Parameter..... | 101 |
| 5.2.5. Laborparameter | 103 |
| 6. Zusammenfassung..... | 107 |
| 7. Abkürzungsverzeichnis..... | 109 |
| 8. Quellenverzeichnis | 111 |
| 9. Dank..... | 119 |

1. EINLEITUNG

1.1. TUMORERKRANKUNGEN WELTWEIT

Die Anzahl der Tumorerkrankungen nimmt weltweit seit Jahren kontinuierlich zu. Im Jahr 2002 wurden von der IARC (International Agency for Research on Cancer) rund 10,9 Millionen Neuerkrankungen und 6,7 Millionen Tumor-assoziierte Todesfälle registriert [1]. 2008 lag die Inzidenz bereits bei 12,7 Millionen und die Mortalität bei 7,6 Millionen [2]. Bei Frauen wurden 2008 am häufigsten Mamma-, bei Männern Lungen-Tumore diagnostiziert, welche in der jeweiligen Gruppe auch am häufigsten zum Tod führten. [3]

1.2. TUMORERKRANKUNGEN DER LEBER

Legt man die aktuellen Daten der IARC von 2008 zugrunde [2], nehmen Tumorerkrankungen der Leber weltweit in der **männlichen Population** mit 522 000 Fällen/Jahr die fünfte Stelle unter allen diagnostizierten Tumoren ein. Dies entspricht etwa 7,9% aller Tumore. Sie führen in dieser Gruppe jedoch am zweithäufigsten zum Tod. Unter der **weiblichen Weltbevölkerung** werden Lebertumore mit 226 000 Fällen/Jahr am siebthäufigsten diagnostiziert, was einem Anteil von 6,5% aller Tumore entspricht, und sind am sechsthäufigsten todesursächlich.

6

Unter **histomorphologischen** Gesichtspunkten entfallen zwischen 85 und 90% aller primären Lebertumore auf das Hepatozelluläre Karzinom (HCC), welches sich direkt aus den Hepatozyten entwickelt. [4] Den zweithäufigsten primären Lebertumor mit einem Anteil von etwa 15% repräsentiert das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC), das meist in Form eines Adenokarzinoms der epithelialen Gallengangsanteile auftritt. [5]

Desweiteren gibt es Unterschiede in der **geographischen Auftretungswahrscheinlichkeit** der primären Lebertumore: Die höchsten Neuerkrankungsraten liegen in Zentral- und Westafrika mit jährlich über 20/100 000 Einwohnern, sowie im südost- und ostasiatischen Raum mit einer jährlichen Inzidenz von 15-20/100 000 Einwohnern. In Zentraleuropa und somit auch in Deutschland liegt die Inzidenz bei 4,6/100 000 bei männlichen und 1,9/100 000 bei weiblichen Einwohnern pro Jahr. [3, 6]

Zudem liegt global gesehen die Wahrscheinlichkeit an einem HCC zu erkranken für Männer höher als für Frauen. Das Verhältnis liegt aktuell durchschnittlich bei 2-4:1 (♂:♀). Dabei ist der Unterschied zwischen den Geschlechtern in Ländern mit einem hohen HCC-Risiko kleiner, als in solchen mit einem geringeren Risiko. Zu ersteren zählen zum Beispiel Japan (3,7:1), Gambia (2,8:1) und Zimbabwe (2,4:1), zu letzteren unter anderem die Schweiz (4,1:1) und Italien (5,1:1). [4]

1.3. CHARAKTERISTIK DES HEPATOZELLULÄREN KARZINOMS (HCCs)

1.3.1. RISIKOFAKTOREN

Die Unterschiede lassen sich durch das heterogene Vorkommen von Risikofaktoren für diese Erkrankung erklären. Die größte Rolle spielen die Erreger der **Hepatitiden**. Man kann davon ausgehen, dass weltweit circa 78% aller HCC-Erkrankungen auf Hepatitis-B- (HBV) (53%) und Hepatitis-C-(HCV) Infektionen (25%) zurückzuführen sind. [8]

Bei **HBV** handelt es sich um ein doppelsträngiges DNA-Hepadnavirus, das bei Menschen und hohen Primaten vorkommt. [9] Bis heute sind 10 HBV-Genotypen und mehrere Subtypen bekannt. Chronische Verläufe sind bei Infektionen im Neugeborenenalter mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% die Regel, im Erwachsenenalter mit 5-10% selten. [10] Die HBV-Genotypen C und D scheinen vermehrt zur Leberzirrhose und konsekutiv zum HCC zu führen. Die Typen A und B sprechen hingegen gut auf eine Interferontherapie (siehe unten) an. [11]

Das **HCV** ist ein RNA-Flavivirus mit 6 verschiedenen Genotypen, für das der Mensch der einzige natürliche Wirt ist. In Europa und den USA finden sich vor allem die Typen 1, 2 und 3, in Afrika der Typ 4. [12] Mit 50-85% neigt die HCV-Infektion zur Chronifizierung, was definitionsgemäß einer Infektion von über 6 Monaten entspricht. [13]

Das endemische Vorkommen von HBV-Infektionen in **Asien und Afrika** ist ein Risikofaktor für die Entstehung einer Leberzirrhose. Dies erklärt die erhöhte Inzidenz des HCCs in diesen Ländern. So sind über 8% der Bevölkerung Asiens und Zentralafrikas Träger des HBV-Oberflächen-Antigens (HBsAg), wohingegen unter 2% der Bevölkerung Nordamerikas und Zentraleuropas dieses Merkmal aufweisen. [14] Begünstigt wird die Verbreitung in den Ländern der sogenannten Dritten Welt vor

allem durch die Übertragung des Hepatitis-Be-Antigens (HBeAg), was hauptsächlich vertikal (perinatal oder postpartal durch Stillen) [15], sowie horizontal im Kindesalter erfolgt. [16] Dass eine flächendeckende Impfung gegen HBV die Inzidenz des HCCs signifikant senken kann, konnte bereits Anfang der 1980er Jahre durch eine groß angelegte Studie in Taiwan dokumentiert werden. Das Vorkommen des HCCs konnte dabei in der Altersgruppe 6- bis 14-jähriger Kinder von 0,7/100 000 Kindern in den Jahren 1981 bis 1989 auf 0,39/100 000 Kindern in den Jahren 1990 bis 1994 verringert werden. [17] Dies legt die Einführung großangelegter HBV-Impfprogramme zur Prävention des HCCs in afrikanischen Endemiegebieten nahe, wie sie bereits von regierungsunabhängigen Institutionen, wie der GAVI (Global Alliance for Vaccination and Immunization) durchgeführt werden. [18, 19]

Als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines HCCs in **Ländern mit westlichen Lebensstandards**, wie Japan und den Staaten Europas und Nordamerikas wird die Infektion mit HCV angesehen, gegen die aktuell keine Impfung möglich ist. [20, 21] Die erhöhten Raten an HCV-Infektionen und konsekutiv die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines HCCs [22] unter der Bevölkerung dieser Länder werden vor allem auf ungetestete Bluttransfusionen, gesteigerte Promiskuität und intravenösen Drogenkonsum in den 1960er und 1970er Jahren zurückgeführt. Im Zuge von Aufklärungskampagnen gegen Infektionskrankheiten und Drogenkonsum, sowie nicht zuletzt bessere Untersuchungen von Blutprodukten, ist mit einem Rückgang von HCV-bedingter Leberzirrhose und HCC-Erkrankungen zu rechnen. [18, 19, 23]

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung des HCCs stellen chronischer Alkoholabusus und Belastung mit Aflatoxinen dar. [24, 25] Der kanzerogene Einfluss von Aflatoxinen, die vor allem bei unsachgemäßer Lagerung von Getreide massenhaft entstehen können, ist schon lange bekannt und trägt vor allem zu HCC-Erkrankungen in Afrika und Asien bei. Es handelt sich dabei um ubiquitär vorkommende Mykotoxine, die hauptsächlich von den Pilzen *Aspergillus flavus* und *Aspergillus parasiticus* produziert werden und zu einer Mutation im humanen Tumorsuppresorgen p53 führen können. Insbesondere Aflatoxin B₁ und eine gleichzeitige Infektion mit HBV potenzieren die Wahrscheinlichkeit an einem HCC zu erkranken im Vergleich zu den Einzelfaktoren um ein Vielfaches. [26, 27] Dementsprechend kann durch eine verbesserte Lagerung von Lebensmitteln die Erkrankungswahrscheinlichkeit reduziert werden. [18, 26]

Generell begünstigen alle Erkrankungen, die zu einer **Leberzirrhose** führen, die Entstehung eines HCCs. Seltene Ursachen hierfür sind angeborene Stoffwechselerkrankungen, wie Porphyria cutanea tarda [28], hereditäre Hämochromatose [29], Morbus Wilson und Autoimmunhepatitis [21] oder auch α -1-Antitrypsinmangel [30], sowie die nicht-alkoholische Fettleberkrankheit (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease = NAFLD) [31]. Die NASH (Nicht-Alkoholische Steatohepatitis) wird dabei als Extremform der NAFLD angesehen und gilt als Hauptursache für eine kryptogene Leberzirrhose. [32] Desweiteren ist die Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit Diabetes, sowie mit steigendem Lebensalter und positiver Familienanamnese erhöht. [21] Der Einfluss des Rauchens auf die Krankheitsentstehung wird kontrovers diskutiert. [24]. In einer Studie von Ha NB et al. aus dem Jahr 2012 konnte Tabakrauchen jedoch als unabhängiger Risikofaktor, der die HCC-Entstehung begünstigt, dargelegt werden. [33]

Im Stadium der Leberzirrhose beträgt das Risiko der Patienten ein HCC zu entwickeln abhängig von der Ätiologie, der ethnischen Zugehörigkeit und der geographischen Lage zwischen 8-30% in 5 Jahren. Die höchste Wahrscheinlichkeit findet sich mit 30%/5Jahre bei Betroffenen der asiatischen Bevölkerung, die eine HCV-Infektion im Stadium der Zirrhose aufweisen. Bei Europäern mit gleicher Erkrankung beträgt sie 17%/5 Jahre. Im Vergleich dazu beträgt die Wahrscheinlichkeit bei einer HBV-bedingten Zirrhose in 5 Jahren ein HCC zu entwickeln für Europäer 10% und Asiaten 15%. Vergleichsweise niedrig liegt mit 8%/5 Jahren die Wahrscheinlichkeit bei alkoholbedingter Zirrhose. Koinfektionen von HBV/HCV oder HBV/HDV erhöhen das Risiko 2- bis 4fach im Vergleich zu Einzelinfektionen. [30] Alkoholkonsum von >80g/Tag zusammen mit einer HCV-Infektion erhöht das Risiko um den Faktor 100. [34] Insgesamt kommt die Leberzirrhose in 80-90% aller Fälle bei Patienten mit einem HCC vor und stellt somit unabhängig von ihrer Ätiologie den größten Einzelrisikofaktor für das Auftreten eines HCCs dar. [35]

Die zunehmende Zahl von HCC-Fällen in westlichen Ländern in den letzten Jahren wird auf verschiedene Faktoren zurückgeführt. Zum einen gewinnen das metabolische Syndrom und damit vergesellschaftet Diabetes mellitus und NAFLD als Auslöser eines HCCs an Bedeutung. [36, 37] Zum anderen wird die verstärkte Immigration aus Ländern mit hoher HBV- und HCV-Prävalenz für die zunehmende

Inzidenz des HCCs in westlichen Ländern mitverantwortlich gemacht. [38] Nicht zuletzt tragen verbesserte Bildgebungsverfahren und Frühdiagnosemöglichkeiten zur Zunahme der Inzidenz bei. [39]

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCCs speziell im süddeutschen Raum um Regensburg zählen nach einer Studie mit 458 Patienten von Kirchner et al. aus dem Jahr 2010 vor allem chronischer Alkoholabusus (57%), sowie Infektionen mit HBV (11%) und HCV (21%). [40]

1.3.2. KLINISCHES MANAGEMENT: PRÄVENTION, ÜBERWACHUNG, DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Die **Primärprävention** dient allem voran dem Vermeiden sämtlicher krankheitsauslösender Ursachen. Dazu zählen Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, Übergewicht und das metabolische Syndrom, sowie ungeschützter Geschlechtsverkehr und Risikoverhalten bezüglich Blutkontakt, insbesondere der intravenöse Drogen-Abusus. Vor allem der Öffentlichkeitsarbeit kommt in diesem Zusammenhang große Bedeutung zu. [24, 41]

10

Desweiteren sollten den Empfehlungen der WHO (World Health Organization) und des Robert Koch Instituts (RKI) folgend alle Kinder, sowie Risikogruppen, zu denen unter anderem Beschäftigte im Gesundheitswesen, Homosexuelle, i.v.-Drogenabhängige, sowie Reisende in Ländern mit hoher HBV-Prävalenz zählen, gegen HBV geimpft werden. [9, 42]

Zur **Sekundärprävention** der Hepatitiden als Hauptursache des HCCs kommen verschiedene Medikamente zum Einsatz. Eine akute HBV-Infektion bedarf nach der aktuellen S3-Leitlinie primär keiner antiviralen Therapie, da die Tendenz einer hohen Selbstheilungsrate besteht. Eine Ausnahme stellen Patienten mit einer fulminant verlaufenden Hepatitis B dar, welche in 0,1-0,5% bei Erwachsenen auftritt. Bei einem Quick-Wert <50% müssen die Betroffenen antiviral therapiert und frühzeitig in ein Transplantationszentrum verlegt werden. Patienten mit chronischer HBV-Infektion, von welcher man definitionsgemäß ab einer Krankheitsdauer von über 6 Monaten ausgeht, sollten der aktuellen Leitlinie folgend unter Ausschluss von Kontraindikationen antiviral behandelt werden. Bei der Wahl der Medikation sollten das Stadium der Lebererkrankung und die Höhe der HBV-Virämie Berücksichtigung

finden. [10] Gängige Substanzen sind pegyliertes Interferon- α , sowie Nukleosid-Analoga (z.B. Lamivudin, Entecavir, Telbivudin) und Nukleotid-Analoga (z.B. Adenovir, Tenofovir), die nach HBeAg-Serokonversion noch 6 – 12 Monate eingenommen werden sollten. [10, 24]

Bei einer akuten HCV-Infektionen empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie eine Therapie mit Interferon- α oder pegyliertem Interferon- α über 24 Wochen, bei chronischer HCV-Infektion und Fehlen von Kontraindikationen eine Therapie mit pegylierten Interferon- α und dem Nukleosid-Analogen Ribavirin über 24 bis 48, selten 72 Wochen. [43] Bei Genotyp I kann seit kurzem eine antivirale Triple-Therapie mit pegyliertem Interferon, Ribavirin und Boceprevir bzw. Telaprevir durchgeführt werden. Ist das Stadium der Leberzirrhose erreicht, bringt eine antivirale Therapie gegen HCV keine Vorteile bezüglich der HCC-Progression im Vergleich zu einer Gruppe ohne entsprechender Therapie. [44]

Im Stadium der Leberzirrhose kommt einer regelmäßigen **Überwachung (Surveillance)** eine große Bedeutung zu. Im Allgemeinen dient die Überwachung von Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer bestimmten Erkrankung dazu, eine Reduktion der Krankheits-assoziierten Mortalität zu erreichen. Dies wird im Regelfall durch eine frühe Diagnose und damit verbunden mit einer effektiven und kostengünstigen Therapierbarkeit erreicht. In Bezug auf die Entstehung eines HCCs sollten dementsprechend alle Patienten mit einer Zirrhose und zusätzlich alle Patienten mit einer chronisch verlaufenden Hepatitis beobachtet werden. [45] Die jährliche Wahrscheinlichkeit für Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion ein HCC zu entwickeln, beträgt bis zu 1,5%, die für Betroffene mit chronischer HBV-Infektion bis zu 0,6%. Im Stadium der Zirrhose steigt die jährliche Inzidenz auf 3-5% bei HCV- und 3-8% bei HBV-bedingter Ursache. [46]

Als Überwachungsmaßnahmen kommen bildgebende Verfahren, wie Ultraschall (US), Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT), sowie serologische Tests in Frage.

Eine Metaanalyse von 14 US-, 10 CT- und 9 MRT-Studien von Colli et al. aus dem Jahr 2006 kommt zu dem Ergebnis, dass US-Untersuchungen der zirrhotischen Leber zwar hoch spezifisch (97%), aber wenig sensitiv (60%) bezüglich der Entdeckung kleiner HCC-Knoten sind. Für die CT ergaben sich vergleichbare Werte

(68% Sensitivität, 93% Spezifität), wohingegen die die MRT eine höhere Sensitivität (81%), aber geringere Spezifität (85%) aufweist. [47]

Daraus lässt sich ableiten, dass es keinen Goldstandard bei der Diagnostik des HCCs gibt. Die Vorteile des Ultraschalls liegen im Vergleich zu den anderen genannten Verfahren aber darin, dass er kostengünstig ist und eine große Akzeptanz unter den Patienten genießt. Desweiteren ist er risikoarm und nicht invasiv. Die Nachteile zeigen sich bei der Diagnose des Frühstadiums des HCCs: Durch neu entstandene Septen und Regeneratknoten im Rahmen der Leberzirrhose sind kleine HCC-Herde schwer auszumachen. [24] Das Verfahren kann durch den Einsatz von Kontrastmittel (Kontrastmittel-Ultraschall: KM-US) verbessert werden. HCC-Herde zeigen in der zirrhotischen Leber dabei weitgehend ein charakteristisches Verhalten: In der arteriellen Phase kommt es zur Hypervaskularisation mit teils chaotischer KM-Anreicherung, in der portalvenösen Phase, sowie in der Spätphase zum sogenannten washout-Phänomen. [48]

Was das Zeitintervall zwischen den Untersuchungen betrifft, hat eine Metaanalyse von 13 Studien, die sich mit der US-Diagnostik des frühen HCCs beschäftigt, gezeigt, dass die Sensitivität jener Studien, welche das Verfahren alle 6 Monate und nicht im ganzjährigen Abstand durchgeführt hatten, signifikant höher war. Interessanterweise scheint eine zusätzliche Bestimmung des α -Fetoproteins (AFP) keinen Vorteil für die Überwachung zu ergeben. [49] Wählt man einen Kontrollabstand von 3 Monaten, werden zwar mehr kleine Läsionen <1cm entdeckt, für die sich aber aufgrund des nach den aktuellen Richtlinien [24] empfohlenen, abwarten Vorgehens kein Vorteil bezüglich einer Therapie ergibt. [50]

An diesen Ergebnissen orientiert, ergeben sich die aktuellen Therapieempfehlungen der EASL (European Association for the Study of the Liver) zur HCC-Surveillance mittels Ultraschalldiagnostik im Abstand von 6 Monaten (Abbildung 1.2).

Eine regelmäßige Überwachung wird empfohlen bei erwachsenen Patienten mit

1. Zirrhose, Stadium Child-Pugh A oder B
2. Zirrhose, Stadium Child-Pugh C, auf Leber-Transplantationsliste
3. chronischer HBV-Infektion ohne Zirrhose im aktiven Stadium oder positiver Familienanamnese für HCC
4. chronischer HCV-Infektion ohne Zirrhose, aber fortgeschrittener Fibrose

Abb. 1.2: Empfehlungen der EASL zur Patientenauswahl der HCC-Surveillance; modifiziert nach [24]

Eine italienische Studie aus dem Jahr 2007 konnte zeigen, dass die Überwachung von Zirrhose-Patienten im Stadium Child-Pugh C nur dann sinnvoll ist, wenn sie zur Lebertransplantation gelistet sind und die Zeit bis dahin durch unterstützende Maßnahmen überbrückt werden kann, da sich andernfalls aufgrund der schlechten Leberfunktion und daraus resultierend fehlenden Therapieoptionen kein Überlebensvorteil, aber erhöhte Kosten ergeben. [51]

Fällt der US bezüglich einer Raumforderung positiv aus, sollte zur **Diagnostik** eines HCCs nach einem Algorithmus der EASL aus dem Jahr 2012 [24] wie folgt vorgegangen werden: Handelt es sich um Knoten < 1cm Größe sollten diese in Abständen von 4 Monaten mittels US kontrolliert werden. Zeigt sich ein Wachstum oder eine Veränderung ihres Charakters sollten invasive Maßnahmen ergriffen werden. Bei Knoten zwischen 1 und 2cm Größe sollte ein Mehrphasen-CT oder ein Perfusions-MRT angefertigt werden. Fallen beide Bildgebungen positiv aus, kann die Diagnose eines HCCs gestellt werden (eine positive Bildgebung ist nur in Zentren mit den neuesten radiologischen „high-end“-Apparaturen zur Diagnosestellung ausreichend). Bei negativem Befund sollte eine Biopsie erfolgen. Bleibt diese ergebnislos empfehlen sich 4-monatige Kontrolluntersuchungen. Bei Raumforderungen von >2cm ist das Vorgehen analog zum Letztgenannten, jedoch kann die Diagnose eines HCCs immer bereits bei einer positiven Bildgebung gestellt werden.

Was die **Therapie** eines HCCs anbelangt, gibt es verschiedene Evidenz-basierte Verfahren, die sich am Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)-Staging-System, dargestellt in Abbildung 1.3., orientieren. [52]

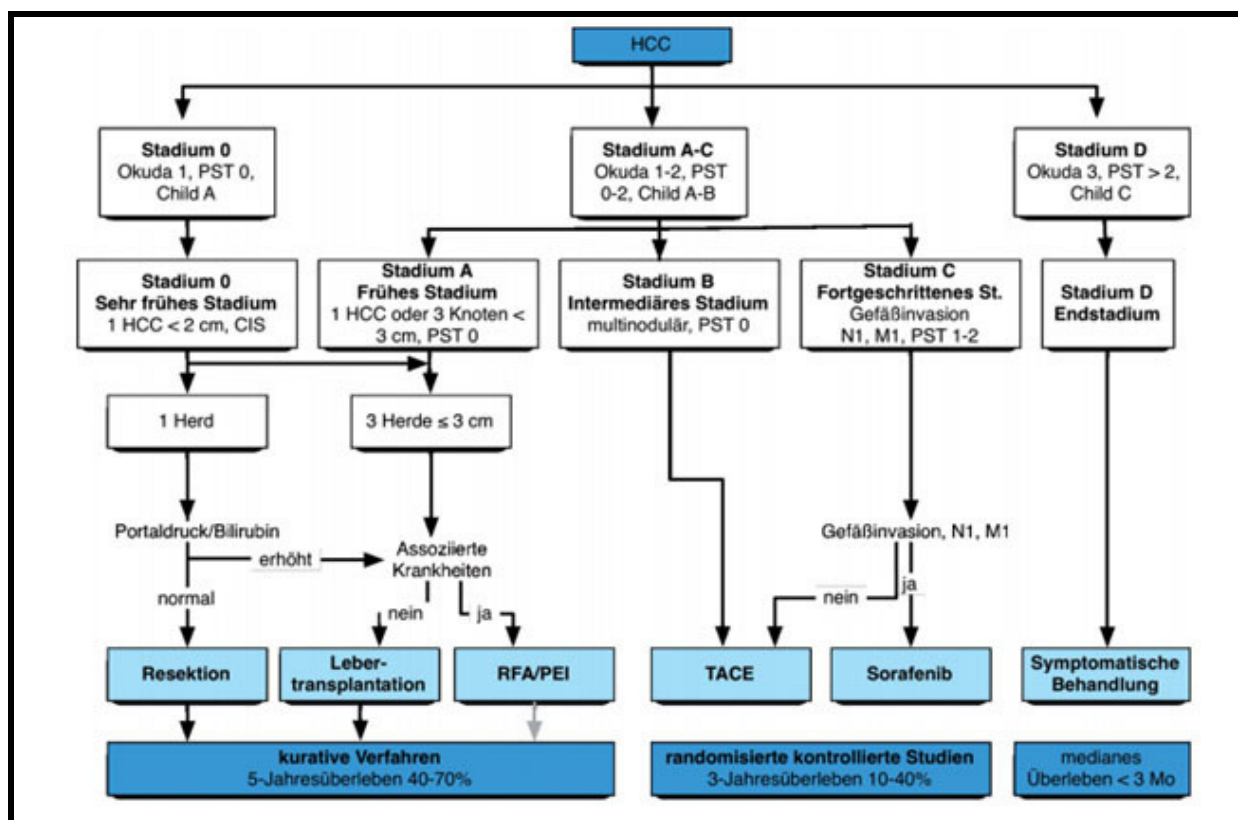


Abb. 1.3: Stadieneinteilung des HCCs nach dem BCLC-Stadien-System, aus [53]; Okuda 1-3 (siehe Abb. 2.2.a), Child: A-C (siehe Abb. 2.2.c), N1: Lymphknotenstatus positiv, M1: Metastasen vorhanden, CIS: Carcinoma in situ, PST: Performance Status 0-4 (siehe Abb. 1.4.)

14

| | | |
|----|--------------------------|-------------------------------------|
| A1 | 1 HCC | keine PH und normwertiges Bilirubin |
| A2 | 1 HCC | PH und normwertiges Bilirubin |
| A3 | 1 HCC | PH und erhöhtes Bilirubin |
| A4 | max. 3 Tumore, alle <3cm | |

Abb. 1.4: Unterteilung des Stadiums BCLC A, modifiziert nach [97]; PH: Portale Hypertension

| | |
|----|---|
| 0: | aktives normales Leben, keine Symptome |
| 1: | leichte Aktivität möglich, geringe Symptome |
| 2: | Selbstversorgung, arbeitsunfähig, steht >50% der Wachzeit auf |
| 3: | Eingeschränkte Selbstversorgung, im Bett oder auf dem Stuhl >50% der Wachzeit |
| 4: | komplett eingeschränkt, begrenzt auf Bett/Stuhl |

Abb. 1.5: Performance Status der WHO, aus [54]

Die anatomische Resektion eines unifokalen HCCs stellt das Verfahren der Wahl bei Patienten ohne Zirrhose dar. Voraussetzungen dafür sind eine ausreichende Leberfunktion mit normwertigem Bilirubin, sowie Thrombozyten >100 000/µl oder einem hepato-venösen Druckgradienten von ≤ 10mmHG. Bei Zirrhotikern muss eine

sorgfältige Vorauswahl getroffen werden, um zu vermeiden, dass es bei ungeeigneten Patienten aufgrund der insuffizienten, verbleibenden Restleber zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen kommt. [24, 45]

Eine Lebertransplantation kommt für die Patienten in Frage, bei denen keine Resektion durchgeführt werden kann und die sogenannten Milan-Kriterien (1 Herd < 5cm oder maximal 3 Herde \leq 3cm) erfüllt werden. Beträgt die voraussichtliche Wartezeit bis zur Transplantation mehr als 6 Monate können eine Leber-Lebendspende oder neoadjuvante lokoregionäre Verfahren als Überbrückungsmaßnahmen (Bridging) durchgeführt werden. Zu diesen zählen die Perkutane Ethanol-Injektion (PEI), die Radiofrequenzablation (RFTA), sowie die Transarterielle Chemoembolisation (TACE), die aufgrund ihrer geringen Invasivität am häufigsten angewandt wird. Weitere Maßnahmen wie die Kryoablation oder die Ablation mittels Mikrowellen sind im Moment noch nicht gut genug erforscht. [24, 55]

Die lokalablativen Verfahren werden jedoch auch bei Patienten durchgeführt, die für eine primär chirurgische Versorgung ungeeignet sind. Der PEI und der RFTA sollte bei Patienten im Stadium BCLC 0 und A der Vorzug gegeben werden, wohingegen die TACE bei Patienten im Stadium BCLC B eingesetzt werden sollte. Wobei medikamentös beschichtete Partikel (beads) gegenüber der Embolisation mit einem Lipidol-Gelfoam-Gemisch gleichwertige lokale Ergebnisse bei geringeren systemischen Nebenwirkungen zeigen. [24]

Die systemische Therapie kann mit Sorafenib, einem Multi-Kinase-Inhibitor durchgeführt werden, der über eine Hemmung des VEGF-Signalweges die Tumorangiogenese hemmt. [56] Diese Methode ist den Patienten im Stadium BCLC C mit guter Leberfunktion (Child-Pugh A) oder den Betroffenen, die unter lokalablativer Therapie einen Progress zeigen, vorbehalten. [24]

Patienten im Stadium BCLC D sollten einer alleinigen best-supportive-care zugeführt werden. [24]

Das **Überleben** bei einer HCC-Erkrankung hängt entscheidend von dessen Frühdiagnose ab. Die medianen Überlebensraten betragen im Frühstadium (BCLC A) noch 50-70%/5 Jahre. Im Stadium BCLC B liegen sie bereits nur mehr bei 16 Monaten und sinken auf 6 Monate im Stadium BCLC C. [24]

1.4. ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung des HCCs ist, wie oben dargestellt, essentiell für eine kurative Therapie oder zumindest für ein möglichst langes, beschwerdearmes Überleben der Patienten.

Das HCC tritt in einer Mehrzahl der Fälle bei Personen mit Leberzirrhose und chronischer Hepatitisinfektion auf. Gängige Praxis ist es im Moment in Deutschland diese Risikopatienten in halbjährlichem Abstand einer Ultraschalluntersuchung der Leber und einer AFP-Bestimmung zuzuführen. [57]

Im Mittelpunkt dieser Studie stand die Bildung von **Untergruppen** nach Art der Erstdiagnose (siehe Abb. 3.1.). Zum einen wurde ausgewertet, inwiefern sich das kumulative Überleben dieser Gruppen voneinander unterscheidet. Zum anderen wurden **verschiedene Parameter** wie Stadien-Einteilungen, Patientendaten oder Charakteristika des HCCs in Bezug auf das kumulative Gesamtüberleben miteinander verglichen, sowie deren unterschiedliche Verteilung zwischen den gebildeten Studiengruppen.

Ziel war es eventuelle signifikante Unterschiede festzustellen, die ggf. Rückschlüsse auf Frühsymptome des HCCs bei bestimmten Patientengruppen zulassen, sowie Parameter zu identifizieren, die mit einer schlechteren Überlebens-Prognose einhergehen.

Mit Hilfe solcher Parameter könnten dann in Zukunft zusätzlich zu den bekannten Risikogruppen weitere HCC-gefährdete Patienten frühzeitig erkannt und gezielt einem Screening oder einer Therapie zugeführt werden.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. PATIENTENAUSWAHL UND DATENERHEBUNG

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus **308 Patienten** mit der Diagnose eines Hepatozellulären Karzinoms, die in einem Zeitraum zwischen 1993 und 2011 am Universitätsklinikum Regensburg in Behandlung waren.

Die Auswahl der Patienten erfolgte unter Zuhilfenahme einer Namensliste von Patienten, die in den Kliniken der Inneren Medizin I und der Chirurgie mit der Diagnose eines HCCs bekannt waren. Von der ursprünglich 507 Patienten umfassenden alphabetisch sortierten Namensliste wurden diejenigen Patienten aussortiert, deren Daten zu lückenhaft waren, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, sowie diejenigen, bei denen durch histologische Sicherung letztendlich ein anderes Krankheitsbild, wie z.B. ein Cholangiozelluläres Karzinom (CCC) diagnostiziert worden war. Es verblieben 308 Patienten zur Analyse.

Daten bezüglich Anamnese, Diagnose, Therapie und Krankheitsverlauf wurden dem SAP-System des Universitätsklinikums Regensburg entnommen. Weitere Informationen stammen aus dem Mikrofilm-Archiv des Klinikums. Zur Komplementierung der Daten, insbesondere hinsichtlich des potentiellen Todesdatums und der Todesursache, wurden schriftliche Anfragen an die jeweiligen Hausärzte gestellt.

17

Die **Datenerfassung** begann mit dem Tag der Erstdiagnose und endete mit dem Tod des jeweiligen Patienten oder alternativ am 01.09.2011.

2.2. ERHOBENE PARAMETER

Erfasst wurden Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Nachbeobachtungszeitraum, letztes Entlassdatum, Todesdatum und Todesursache. Zur besseren graphischen Auswertung wurden folgende Altersgruppen gebildet:

≤50 LJ (Lebensjahre), 51-60 LJ, 61-70 LJ, ≥71 LJ.

Besonderes Augenmerk wurde darauf gelegt, wie es zur Diagnose des HCCs kam. Es wurden hierzu **folgende Gruppen** gebildet:

1. *Surveillance*
2. *Dekompensierte Leberzirrhose*
3. *AZ-Verschlechterung (= Allgemeinzustand, z.B. Schmerzen, Gewichtsverlust)*
4. *Zufallsbefund*
5. *Diagnose im Explantat nach LTx*
6. *Extrahepatische Tumormanifestation*
7. *unbekannt*

Desweiteren wurden an **klinischen Parametern** zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Serumalbumin, Gesamtbilirubin, Alkalische Phosphatase (AP), Quick-Wert, Cholinesterase (CHE), sowie AFP bestimmt.

An klinischen **Stadien-Einteilungen** wurden das Okuda-, das Child-Pugh-, sowie das BCLC-Stadium und der CLIP-Score (Cancer of the Liver Italien Program) notiert. Falls diese Stadien in den Unterlagen nicht angegeben waren, wurden sie, wenn möglich, durch Zuhilfenahme der entsprechenden Parameter ermittelt.

18

Die verwendeten Einteilungen setzen sich wie folgt zusammen:

| Kriterium | 0 Punkte | 1 Punkt |
|----------------------|--------------|---------|
| Leberbefall (%) | ≤ 50 | > 50 |
| Aszites | nein | ja |
| Bilirubin (mg/dl) | < 3 | ≥ 3 |
| Albumin (g/dl) | ≥ 3 | < 3 |
| Okuda-Stadium | | |
| I | 0 Punkte | |
| II | 1-2 Punkt(e) | |
| III | 3-4 Punkte | |

Abb. 2.2.a: Stadieneinteilung des HCCs nach Okuda, modifiziert nach [58]

| Kriterium | 0 Punkte | 1 Punkt | 2 Punkte |
|-----------------------|---------------------------------------|---|--|
| Child-Pugh-Stadium | A | B | C |
| Tumorbefall der Leber | uninodulär und Ausdehnung $\leq 50\%$ | multinodulär und Ausdehnung $\leq 50\%$ | massiver Befall oder Ausdehnung $> 50\%$ |
| AFP (ng/ml) | < 400 | ≥ 400 | |
| Pfortaderthrombose | nein | ja | |
| CLIP-Score | Summe der Punkte | | |

Abb. 2.2.b: Stadieneinteilung nach dem CLIP-Score, modifiziert nach [59]

| Kriterium | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|-----------------------|--------------|----------|----------|
| Albumin (g/dl) | $> 3,5$ | 2,8-3,5 | $< 2,8$ |
| Bilirubin (mg/dl) | $< 2,0$ | 2,0-3,0 | $> 3,0$ |
| Quick (%) | > 70 | 40-70 | < 40 |
| Aszites (Sonographie) | 0 | leicht | mittel |
| Enzephalopathie | 0 | I-II | III-IV |
| Child-Score | | | |
| A | 5-6 Punkte | | |
| B | 7-9 Punkte | | |
| C | 10-15 Punkte | | |

Abb. 2.3.c: Child-Pugh-Klassifikation, modifiziert nach [60]

Die Einteilung nach dem Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-System (BCLC-Einteilung) ist in Abbildung Abb. 1.3 dargestellt.

Bezüglich des **HCCs** wurden die Tumoranzahl und die -größe in Gruppen ($\leq 5\text{cm}$, 5,1-9,9cm, 10-14,9cm, $\geq 15\text{cm}$), der Maximaldurchmesser des größten Tumors, eventuelle Metastasen und deren Sitz, sowie der Erstdiagnosezeitpunkt der Metastasen vermerkt. Wenn aus den Unterlagen ersichtlich, wurde die genaue Lokalisation des HCCs in den Lebersegmenten nach Couinaud bestimmt, ansonsten erfolgte zumindest die Zuteilung zum rechten oder linken Leberlappen. Desweiteren wurden, falls angegeben, das TNM-Stadium, die Tumorhistologie, das Vorhandensein einer Enzephalopathie, eine eventuelle Leberzirrhose und Pfortaderthrombose (PAT), sowie der Erstdiagnosezeitpunkt der beiden Letztgenannten vermerkt.

Hinsichtlich der **Bildgebung** wurden die Befunde der CT von Abdomen, Thorax und Kopf (cCT), sowie Befunde von Sonographie, MRT und Knochenszintigraphie notiert.

Hinsichtlich der **Therapie** wurde festgehalten, ob lokalablativ Verfahren, wie

- RFTA (radiofrequenzinduzierte Thermoablation)
- PEI (perkutane Ethanolinjektion) oder
- TACE (transarterielle Chemoembolisation)

angewendet worden waren oder ob und zu welchem Zeitpunkt eine Resektion, eine Lebertransplantation oder systemische Therapie stattgefunden hatten. Nach Möglichkeit wurden Details wie Art und Dosis der verwendeten Medikation notiert.

Der **Therapieerfolg** wurde anhand von Tumorprogredienz und Rezidivfreiheit bemessen.

An **Risikofaktoren** für die Entstehung eines HCCs wurden folgende Parameter erfasst:

- *Alkohol-Abusus*
- *Hepatitis-B-Infektion (HBV)*
- *Hepatitis-C-Infektion (HCV)*
- *Hämochromatose*
- *NASH*
- *Alkoholabusus mit Hepatitis-Infektion*
- *α -1-Antitrypsinmangel*
- *Autoimmunhepatitis*
- *Caroli-Syndrom*
- *unbekannt*

2.3. PROGRAMME UND AUSWERTUNGEN

Die patientenspezifischen Parameter wurden aus den vorhandenen Unterlagen entnommen und in eine Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel 2007) übertragen. Hiermit wurden Häufigkeiten, Median- und Mittelwerte berechnet. Die Mediane wurden auf ganze Werte, die Mittelwerte auf eine Stelle hinter dem Komma gerundet.

Zur graphischen Darstellung und statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm IBM SPSS Statistics 19 verwendet: Die Analyse der Überlebenszeiten erfolgte mit Hilfe der Cox-Regression [88], auch als proportioniertes Hazard-Modell bezeichnet (engl. proportional hazard model; „hazard“ engl. Risiko). Die univariaten Analysen wurden alle mit dem Omnibus-Test durchgeführt, wodurch die Signifikanzen der Faktoren berechnet werden konnten, die Einfluss auf das Überleben haben.

Das **Cox-Modell** dient zur Darstellung von Überlebenszeiten; wobei folgende Einstellungen gewählt wurden:

- *Zeit*: Nachbeobachtungszeit
- *Status*: Überleben
- *Kovariate*
 - *kategorial*: Art der ED, Risikofaktoren, Primärtherapie, Geschlecht, Alter, Child, Okuda, CLIP, BCLC, Anzahl der Tumore, Maximaldurchmesser des HCCs, Aszites, Pfortaderthrombose, Leberzirrhose, Quick
 - *stetig*: AFP, AP, Gesamtbilirubin, Alter
- *Ereignis definiert als* 1 (\triangleq tot)

21

Die Cox-Regression wird eingesetzt, wenn zeitgleich der Einfluss verschiedener Größen auf eine Zielvariable untersucht werden soll. So kann der Therapieeffekt in Bezug auf das Überleben unter gleichzeitiger Berücksichtigung zusätzlicher Einflussgrößen berechnet werden. Es wird dabei angenommen, dass die Einflüsse der verschiedenen Variablen auf das Überleben über die Zeit konstant sind.

In diesem Rahmen gibt die Hazard-Funktion $h(t)$ das Risiko pro Zeiteinheit für das Sterben zur Zeit t wieder:

$$h(t) = \frac{\text{Anzahl der Personen mit Zielereignis im Intervall, das bei } t \text{ beginnt}}{(\text{Anzahl an Personen, die bis } t \text{ überleben}) \times \text{Intervallbreite}}$$

Abb.2.3.a: Die Hazard-Funktion $h(t)$;

Die Hazard-Ratio entspricht dabei dem Verhältnis der Hazard-Raten zweier Gruppen. Nimmt man z.B. an, dass in einer Studie in der Gruppe A 40% der Patienten sterben, in der Kontrollgruppe B jedoch 50%, ergibt sich daraus eine Hazard-Ratio von $0,4/0,5=0,8$. Dies bedeutet, dass die Patienten der Gruppe A ein

um 20% geringeres Sterblichkeitsrisiko haben. Würde der Wert 1 betragen, bestünde keinerlei Unterschied. Je kleiner der Wert ist, desto größer die Risikoreduktion.

Das Cox-Modell ist insgesamt folgendermaßen definiert, wobei bei der Darstellung des Modells als lineare Gleichung der Logarithmus betrachtet wird:

$$h(t) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m)$$

$$\log h(t) = \log h_0(t) + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m$$

Abb.2.3.b: Die mathematischen Grundlagen der Hazard-Funktion $h(t)$ im Cox-Modell; Formel aus [96]

exp: Eulersche: „e“-Funktion; X_1, \dots, X_m : Werte der Einflussvariablen;

β_1, \dots, β_m : zu schätzende Regressionskoeffizienten der Einflussvariablen

Das Konfidenzintervall (CI), das im Rahmen der Ergebnisse angegeben wird, besagt, dass die tatsächliche Hazard-ratio mit 95%iger Wahrscheinlichkeit zwischen den beiden Werten liegt, die das CI begrenzen. [96]

Für die **multivariate Analyse** von Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit wurden sämtliche, in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren, sowie das Alter in das Modell eingebracht, nach der maximum-likelihood Methode auf ihren Einfluss überprüft und schrittweise entfernt (Kriterium ML, stepwise backward in der SPSS-Routine Cox proportional hazard). Das Kriterium für den Ausschluss eines Faktors aus dem Modell ist dabei $p \geq 0,1$. Die Kriterien für die Anwendbarkeit des Modells wurden überprüft durch die graphische Darstellung der Hazardraten für die einzelnen Faktoren in der **univariaten Analyse** (Parallelität der Kurven ohne Überschneidungen). Sämtliche p-Werte sind zweiseitig.

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten wird auch als Likelihood-Quotienten-Test bezeichnet. Er gehört zu den Hypothesentests, die bei parametrischen Tests, also Tests mit bekannter Grundgesamtheit, angewendet werden. Ergibt sich ein signifikantes Ergebnis, bedeutet dies, dass die ausgewählten Faktoren Einfluss auf die abhängige, nicht veränderliche Variable haben. Bei den in unserer Studie durchgeführten Analysen war diese Variable stets das Gesamtüberleben. [93, 94] Nimmt man zum Beispiel für die veränderliche Variable die Anzahl der HCC-Herde, ergibt sich mit $p=0,000$ ein hochsignifikanter Wert im Omnibus-Test. Dies lässt sich

so interpretieren, dass die Anzahl der HCC-Herde das Gesamtüberleben signifikant beeinflusst; je mehr Herde, desto geringer ist das Gesamtüberleben.

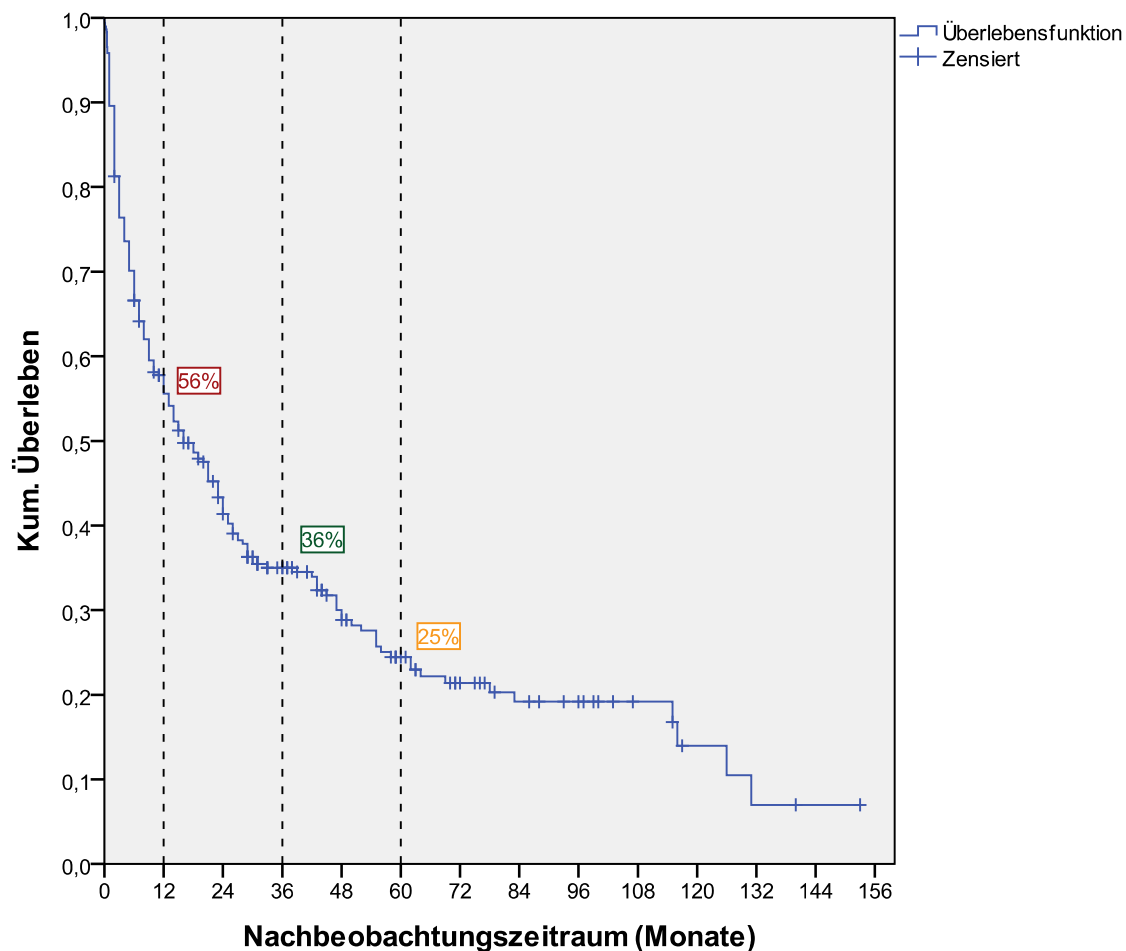
Analoge Interpretationen gelten für beide Verfahren jeweils auch für die anderen Ergebnisse.

Die Kreisdiagramme und prozentualen Berechnungen wurden mit Hilfe von Excel erstellt. Die schriftliche Ausarbeitung der Arbeit erfolgte mit dem Programm Microsoft Office Word 2007 unter Zuhilfenahme des Programms Citavi 3.Ink. Die Literaturrecherche wurde hauptsächlich über das Internetportal pubmed.org ausgeführt.

3. ERGEBNISSE DER UNIVARIATEN ANALYSEN

Insgesamt gingen in die Studie, wie erwähnt, Daten von **308 Patienten** ein. 262 davon waren Männer (85,6%), 46 Frauen (14,4%). Der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) 86 Jahre alt (♂), die jüngste 25 Jahre (♀). Das mediane Alter bei ED lag bei 64 Jahren. Im Median überlebten die Patienten 14 Monate.

In die Berechnung des **Gesamtüberleben** gingen 288 Datensätze ein. 20 Patienten wurden aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt. Die Überlebenskurve stellt sich wie folgt dar:



| Zeitraum | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
|--------------------------|--------|---------|---------|
| Überlebens- raten (%) | 56 | 36 | 25 |

Abb. 3.a: Überlebensfunktion des Gesamtüberlebens von 288 Patienten nach der Cox-Regression und Überlebensraten nach 1, 3 und 5 Jahr(en): Die vertikalen Linien geben das kumulative Überleben zum jeweiligen Zeitpunkt wieder (z.B. 0,56 = 56%; $n_{\text{zensiert}} = 79$, $n_{\text{gesamt}} = 288$).

Die **Diagnose eines HCCs** war bei 125 Patienten (40,6%) histologisch belegt. In den übrigen 183 Fällen (59,4%) erfolgte sie ohne Histologie aufgrund von charakteristischen Zeichen des HCCs in der Bildgebung (MRT, CT, Sonographie) häufig kombiniert mit einem erhöhten Alphafetoprotein (AFP).

Die erhobenen Parameter werden in den folgenden Kapiteln **statistisch und graphisch** ausgewertet. Dafür wurden nachstehende fünf Gruppen gebildet, die insgesamt **18 Parameter** umfassen:

| Gruppe | Parameter |
|------------------------------------|---|
| diagnostisch/ therapeutisch | Art der Erstdiagnose, Risikofaktoren, Primärtherapie |
| patientenspezifisch | Geschlecht, Alter |
| Stadien-Einteilungen | Child, Okuda, CLIP, BCLC |
| klinisch | Anzahl der HCC-Tumore, maximaler Tumordurchmesser, Aszites, Pfortaderthrombose, Leberzirrhose |
| Labor | AFP, Quick, Gesamtbilirubin, AP |

Abb. 3.b: Überblick über die Gruppeneinteilung der graphisch und statistisch ausgewerteten Parameter

Unter jedem Unterpunkt werden für die **kategorialen Variablen** jeweils folgende Analysen/ Darstellungen wiedergegeben:

- **tabellarische Darstellung** der **absoluten** Verteilung der jeweiligen Variablen in den Untergruppen
- Darstellung der **prozentualen** Verteilung der Parameter durch **Kreisdiagramme**, berechnet für das Gesamtkollektiv
- **univariate Analysen** des Überlebens nach der **Cox-Regression** [88] mit
 - graphischer Darstellung der Überlebenskurven
 - Signifikanzbestimmung der jeweiligen Modellkoeffizienten durch den Omnibus-Test [89]
($p < 0,01$: hochsignifikant; $p < 0,05$: signifikant; $p > 0,05$: nicht signifikant)
 - Analysen bezüglich Hazard ratio, Konfidenzintervall und Signifikanz.

Bei den **stetigen Variablen** (AFP, AP, Gesamtbilirubin und Alter) werden zusätzlich die Ergebnisse der univariaten Analyse gezeigt, die sich bei der Verwendung der Absolutwerte ergeben.

Die prozentuale Berechnung der **Kreisdiagramme** bezieht sich jeweils auf das gesamte Patientenkollektiv (**n_{gesamt} =308**). Die Berechnungen der Mediane und Mittelwerte erfolgten meist auf der Basis abweichender Patientenzahlen, da aufgrund fehlender Daten die lückenhaften Patientensätze nicht berücksichtigt werden konnten. Die Anzahl der einbezogenen Patienten ist jeweils gekennzeichnet mit **n_{Median/Mittelwert} = jeweiliger Wert**. Gleiches gilt für die Berechnung nach der Cox-Regression. Die jeweiligen Patientenzahlen werden in der Beschriftung zur Abbildung erwähnt.

Da insgesamt **eine große Anzahl an Parametern erhoben** wurde und diese teilweise nur lückenhaft dokumentiert waren, sowie aufgrund der Bestrebungen in dieser Arbeit übersichtlich das Wichtigste darzustellen, wurden nicht alle Daten graphisch aufgearbeitet. Diejenigen, die nicht genauer ausgewertet wurden, sollen hier kurz dargelegt werden:

Bei 93 Patienten (30,1%) waren zum Zeitpunkt der ED **Metastasen** bekannt. Bei 108 (35,1%) konnten sie ausgeschlossen werden. Bei 107 (34,8%) waren die Akten dahingehend ungenügend und der M-Status blieb unbekannt. Der **TNM-Status** war insgesamt schlecht dokumentiert. Am häufigsten (n=153) war das **Grading** angegeben. Auf das Gesamtkollektiv (n=308) gesehen, ergab sich folgende Verteilung: G1 (n=47, 15,3%), G2 (n=83, 26,9%), G3 (n=23, 7,5%). In einigen wenigen Fällen war der Subtyp des HCCs (z.B. klarzellig, sklerosierend) aufgeführt worden.

Hinsichtlich der Auswertung der **Serumparameter** wurden Quick, Bilirubin, AP und AFP analysiert. Die Werte der Cholinesterase (CHE) und des Albumins (als Marker für die Syntheseleistung der Leber) wurden nicht separat aufbereitet, da nur wenige Daten/Absolutwerte hierzu gegeben waren. Die Werte des Albumins flossen allerdings indirekt über die Stadien-Einteilungen von Child, CLIP, Okuda und BCLC in die Berechnungen ein. Zusammenfassend waren die Angaben bezüglich der Labormeter Albumin und CHE in den vorhandenen Akten wie folgt:

| Wert war: | bekannt | unbekannt | normal | erhöht | erniedrigt | n |
|-----------|---------|-----------|--------|--------|------------|-----|
| Albumin | 99 | 116 | 93 | 0 | 0 | 308 |
| CHE | 117 | 102 | 88 | 0 | 1 | 308 |

Abb. 3.c: Absolute Verteilung der Laborparameter; bekannt bedeutet, dass der Absolutwert dokumentiert war; bei den normalen, erhöhten und erniedrigten Werten waren nur diese Ausdrücke ohne Wert vermerkt

Daraus ergeben sich die nachfolgenden statistischen Werte, die sich auf die bekannten Daten beziehen; d.h. die normalen, erniedrigten und erhöhten Werte wurden nicht berücksichtigt:

| | Median | Mittelwert | Stabw. | Norm |
|----------------|--------|------------|--------|--------------|
| Albumin (g/dl) | 3 | 2,8 | 1,0 | 3,4-4,8 |
| CHE (U/l) | 3820 | 4668,1 | 2973,2 | 4620 - 11500 |

Abb. 3.d: Statistische Auswertung der Serumparameter (Stabw. = Standardabweichung); Normwerte aus [12]

294 Patienten (95,5%) hatten zum Zeitpunkt der ED keine **hepatische Enzephalopathie**, 9 Patienten (2,9%) waren enzephalopathisch und bei 5 Personen (1,6%) war der Status nicht zu eruieren. Da die Enzephalopathie indirekt ebenfalls über den Child-, CLIP- und BCLC-Score in die Auswertungen eingeht, wurde sie nicht separat graphisch und statistisch dargestellt.

Aufgrund der Tatsache, dass in den Unterlagen zwischen **Rezidiv und Progredienz** nicht klar unterschieden worden war und teilweise widersprüchliche Angaben vorlagen, konnten diese Kategorien nicht ausgewertet werden. Gleiches gilt für die Zuteilung der Lebertumoren zu den einzelnen **Lebersegmenten**.

Hinsichtlich der Differenzierung der Patienten, die laut Unterlagen keine Therapie mehr erhalten hatten (n=6) und solchen, die nur mit best-supportive-care (BSC) behandelt worden waren (n=31), wurde bei der Analyse kein Unterschied gemacht. Sie wurden unter BSC zusammengefasst. Die EORT beschreibt die BSC als unterstützende Behandlungsmaßnahme multi-professioneller Genese, die unabhängig von der Behandlungsintention zu jedem Zeitpunkt bei Krebspatienten Anwendung finden sollte. [92] Dazu zählen Maßnahmen, die die Lebensqualität steigern, wie z.B. parenterale Ernährung, Antiemetika und Flüssigkeitszufuhr. Laut

dieser Definition sollte demzufolge jeder Patient zusätzlich zu interventionellen Verfahren eine BSC erhalten. In unserem Kollektiv wurden diejenigen Patienten ausschließlich mit BSC therapiert, bei denen keine kurative Intention mehr bestand. Da davon auszugehen ist, dass auch bei Patienten, die nach den ausgewerteten Unterlagen *keine* (interventionelle) Therapie erhalten hatten, diese unterstützenden, palliativen Maßnahmen angewendet worden waren, wurden die beiden Gruppen zusammengelegt.

Hinsichtlich der **Medikation**, die zur **systemischen Therapie** eingesetzt worden war, kam in 26 Fällen eine Triple-Kombination mit Capecitabin (einer zytostatisch wirksamen Vorstufe von 5-Fluorouracil), Arcoxia (einem COX-2-Hemmer) und Pioglitazon (einem Insulin-Sensitizer) zur Anwendung. In 6 Fällen wurde Octreotid (ein Somatostatin-Analogon), in 26 Fällen Sorafenib (ein Multi-Kinase-Inhibitor), in 4 Fällen ein Statin-Präparat (ein HMG-CoA-Reduktase-Hemmer), in 7 Fällen Tamoxifen (ein selektiver Östrogenrezeptormodulator) und in 7 Fällen ein anderes/sonstiges Medikament eingesetzt. [90]

Daraus ergibt sich, dass bei 76 Patienten (24,7%) aller Patienten eine systemische Therapie angewendet wurde, bei 41 davon (13,3% vom Gesamtkollektiv; 53,9% der systemischen Therapien) als systemische Primärtherapie.

Die bei der **TACE** verwendeten Medikamente waren oft nicht genau genug angegeben, um sie auswerten zu können. Feststellbar ist, dass am Universitätsklinikum Regensburg vor allem in den letzten Jahren vermehrt mit DC-Beads gearbeitet wurde, die mit einem zytostatisch wirksamen Anthrazyklin (meist Epi-, Doxo- oder Farmorubicin) beladen waren, sowie mit Lipiodol, einem Kontrastmittel, und Gelfoam, einem absorbierbarem Gelatine-Schwamm. [90]

3.1. AUSWERTUNG DIAGNOSTISCHER UND THERAPEUTISCHER PARAMETER

3.1.1. ART DER ERSTDIAGNOSE (ED)

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand die Zuteilung der Patienten zu Untergruppen nach Art der Erstdiagnose (ED) des HCCs. Diese stellt sich wie folgt dar:

| Gruppe | HCC-Entdeckung durch | n |
|----------|------------------------------------|-----|
| 1 | Surveillance | 64 |
| 2 | dekompensierte Zirrhose | 36 |
| 3 | AZ-Verschlechterung | 100 |
| 4 | Zufallsbefund | 66 |
| 5 | Diagnose im Explantat | 7 |
| 6 | extrahepatische Tumormanifestation | 3 |
| 7 | unbekannt | 32 |
| Σ | | 308 |

Abb. 3.1.1.a: Einordnung der Patienten in Untergruppen nach Art der Erstdiagnose (ED) des HCCs (n= Anzahl, $n_{\text{gesamt}} = 308$)

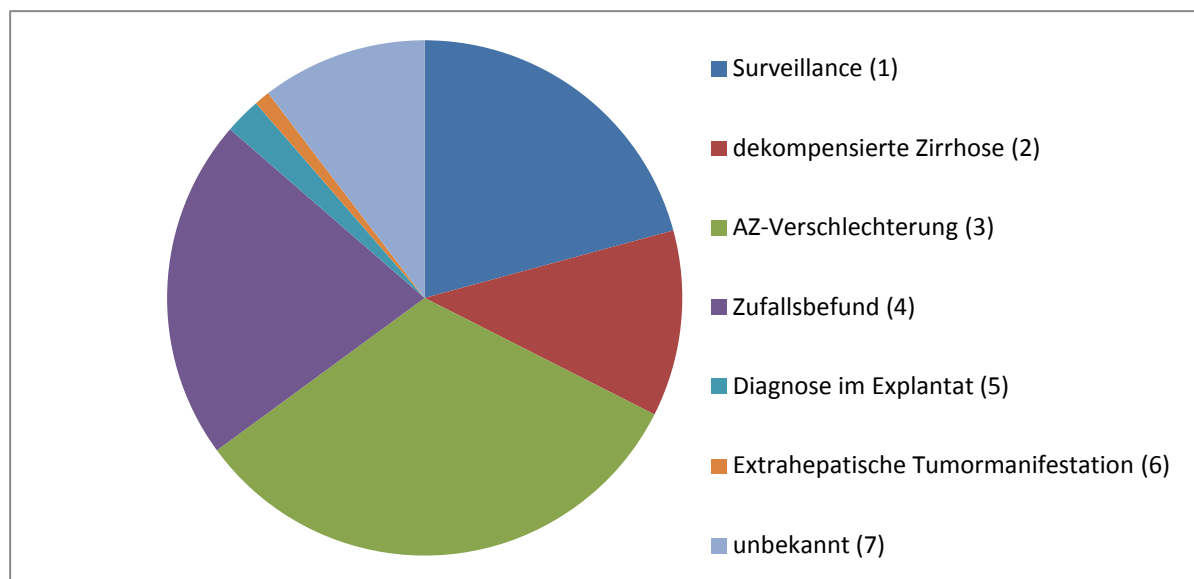
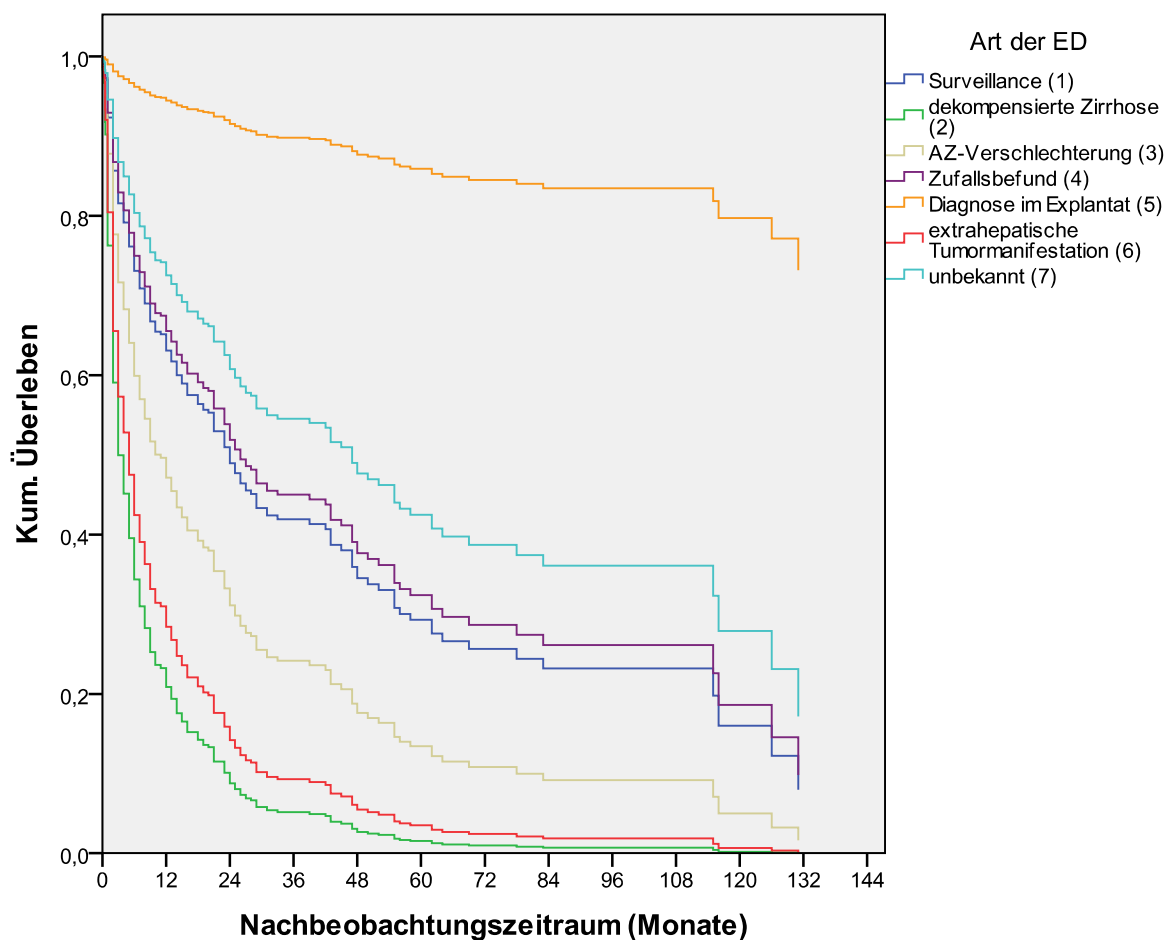


Abb. 3.1.1.b: Anteile der Untergruppen: Surveillance 20,8%, dekompensierte Zirrhose 11,7%, AZ-Verschlechterung 32,5%, Zufallsbefund 21,4%, Diagnose im Explantat 2,3%, extrahepatische Tumormanifestation 0,9%, unbekannt 10,4% ($n_{\text{gesamt}} = 308$)

In die Erstellung der Überlebensfunktion nach der **Cox Regression**, aufgeteilt nach der Art der ED, gingen die Daten von 288 Patienten ein. Bei der Berechnung von **Median und Mittelwert** wurde nur ein Patient ausgeschlossen (n=307).



30

| Gruppe | | | | | | | |
|--------------------|------|-----|------|------|------|------|------|
| Überleben (Monate) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Median | 13 | 2 | 10 | 24 | 62 | 9 | 31 |
| Mittelwert | 25,3 | 8,6 | 18,9 | 31,1 | 61,0 | 10,7 | 40,8 |

Abb. 3.1.1.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 288 Patienten unterteilt nach Art der ED: bestes kumulatives Überleben haben Patienten, deren HCC-Erkrankung zufällig nach LTx im Explantat diagnostiziert wurde (Median 62 Monate), schlechtestes Überleben haben Patienten mit extrahepatischer Tumormanifestation (Median 13 Monate) und dekompenzierter Zirrhose (Median 2 Monate, $n_{\text{Median/Mittelwert}} = 288$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war mit $p = 0,000$ **hochsignifikant**.

| Art der Erstdiagnose | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|------------------------------------|--------------|--------------|--------|
| unbekannt | 1 | | 0,000 |
| Diagnose im Explantat | 0,177 | 0,024-1,329 | 0,092 |
| Zufallsbefund | 1,317 | 0,755-2,295 | 0,332 |
| Surveillance | 1,434 | 0,815-2,526 | 0,211 |
| AZ-Verschlechterung | 2,344 | 1,397-3,933 | 0,001 |
| Extrahepatische Tumormanifestation | 3,918 | 1,145-13,413 | 0,030 |
| Dekompensierte Zirrhose | 4,883 | 2,714-8,784 | 0,000 |

Abb. 3.1.1.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich der Art der Erstdiagnose; CI: Konfidenzintervall

3.1.2. RISIKOFAKTOREN

Die Verteilung der Risikofaktoren innerhalb der Untergruppen stellt sich absolut und prozentual folgendermaßen dar:

| Gruppe | Risikofaktoren | | | | | | | | | n |
|----------|----------------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|----------|----------|-----------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | |
| 1 | 25 | 5 | 20 | 2 | 8 | 1 | 1 | 0 | 2 | 64 |
| 2 | 26 | 2 | 4 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 36 |
| 3 | 34 | 7 | 9 | 4 | 37 | 0 | 0 | 4 | 5 | 100 |
| 4 | 29 | 2 | 4 | 2 | 23 | 0 | 0 | 4 | 2 | 66 |
| 5 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 7 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| 7 | 7 | 4 | 5 | 0 | 14 | 0 | 0 | 0 | 2 | 32 |
| Σ | 125 | 21 | 43 | 8 | 86 | 1 | 1 | 8 | 15 | 308 |

Abb. 3.1.2.a: Verteilung der Risikofaktoren innerhalb der Untergruppen (n=Anzahl, **n_{gesamt} = 308**)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

Risikofaktoren: **1:** Alkoholabusus, **2:** HBV, **3:** HCV, **4:** Hämochromatose, **5:** unbekannt, **6:** Autoimmunhepatitis, **7:** α -1-Antitrypsinmangel, **8:** NASH, **9:** Alkoholabusus + Hepatitis

32

Graphisch ergibt sich daraus folgendes Bild:

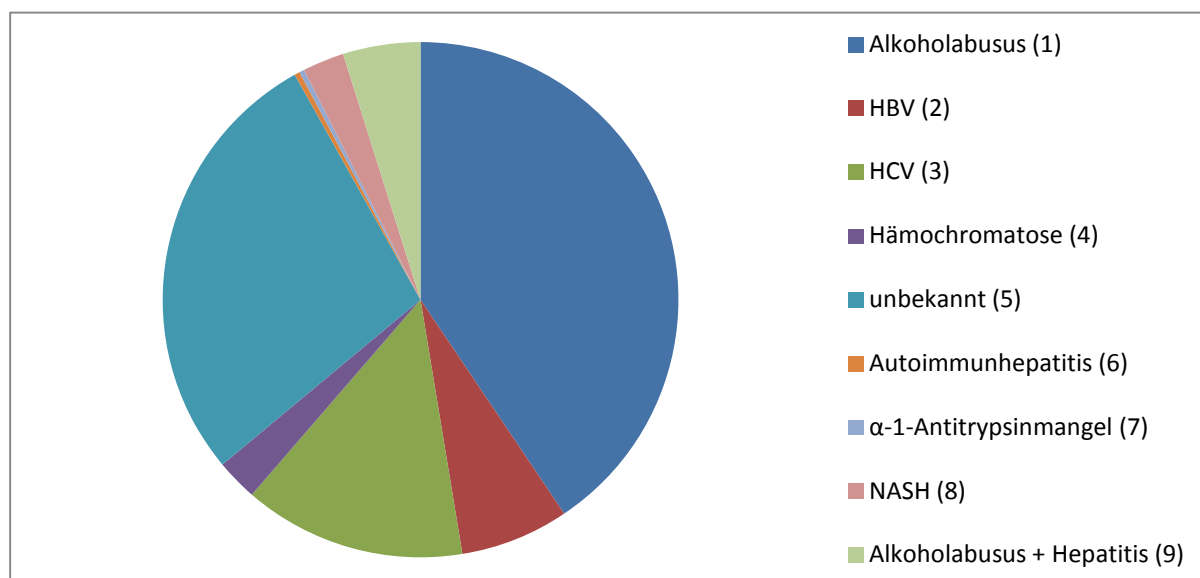
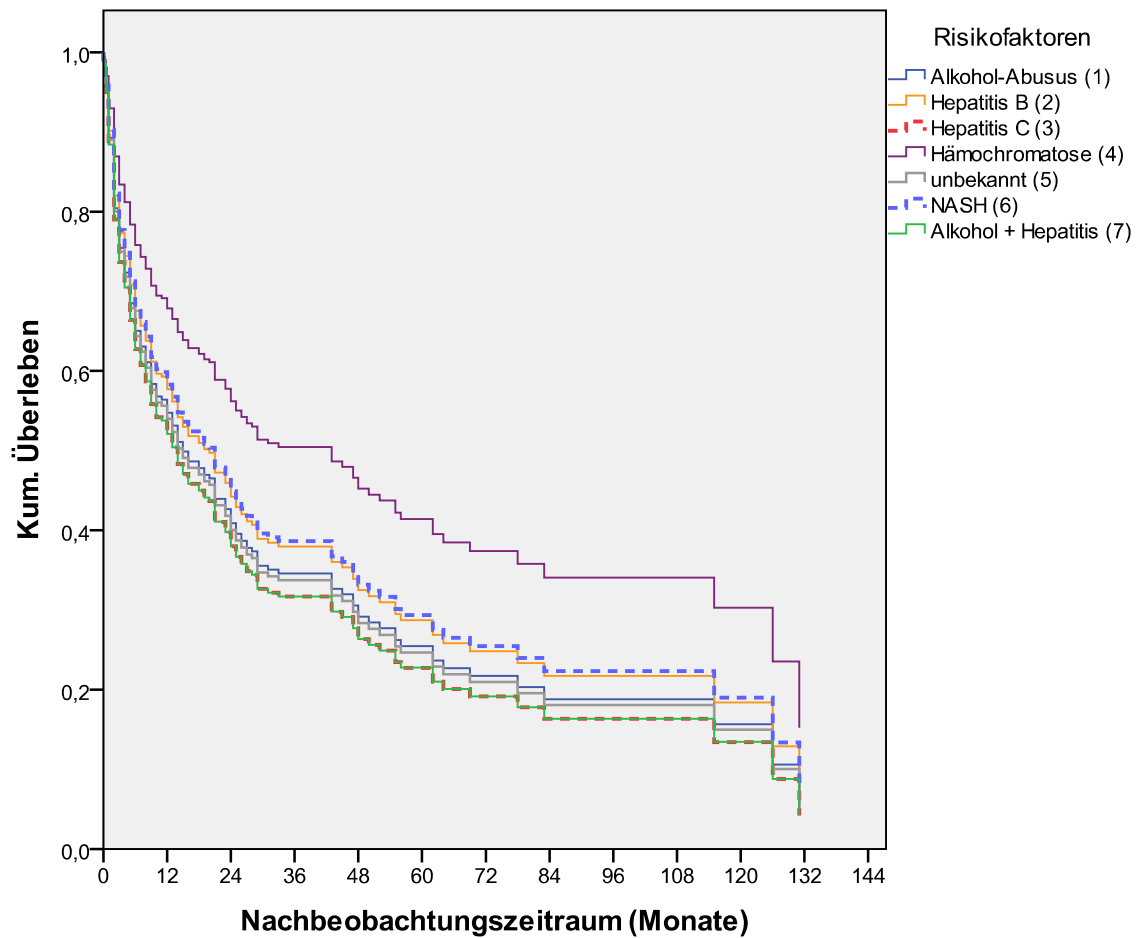


Abb. 3.1.2.b: Vorkommen der Risikofaktoren nach Anteilen: Alkoholabusus 40,6%, HBV 6,8%, HCV 14,0%, Hämochromatose 2,6%, unbekannt 27,9%, Autoimmunhepatitis 0,3%, α -1-Antitrypsinmangel 0,3%, NASH 2,6%, Alkoholabusus mit Hepatitis-Infektion 4,9% (n_{gesamt} = 308)

In die Erstellung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression**, unterteilt nach der mutmaßlichen Ätiologie des HCCs, flossen 259 Werte ein. 49 Patienten wurden aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt. Ebenso wurden Risikofaktoren in der graphischen Darstellung ausgenommen, die im Kollektiv mit zu geringer Fallzahl auftraten und somit nicht repräsentativ waren. Dazu zählten der α -1-Antitrypsinmangel (57-jähriger Patient), die Autoimmunhepatitis (25-jährige Patientin), sowie das Caroli-Syndrom (41-jähriger Patient). Drei Patienten wiesen eine Doppelinfektion mit Hepatitis B und C auf. Diese wurden bei der Berechnung zur Gruppe der Patienten mit HBV-Mono-Infektion gezählt. Bei der Patientengruppe mit Alkohol-Abusus und zeitgleich eine Hepatitis-Infektion aufwies, wurde der Genotyp der Infektion aus Gründen der andernfalls zu geringen Gruppengröße nicht unterschieden.

In die Berechnung der **Mediane und Mittelwerte** gingen 280 Werte ein.

Die Überlebensfunktion zeigt sich nach Berechnung mit Hilfe der Cox-Regression wie folgt:



| Gruppe | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Überleben (Monate) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Median | 13 | 8 | 10 | 39 | 13 | 15 | 13 |
| Mittelwert | 24,3 | 22,1 | 22,1 | 42,6 | 22,0 | 34,6 | 18,1 |

Abb. 3.1.2.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 259 Patienten unterteilt nach Risikofaktoren: Die beste Überlebensrate hatten Patienten mit einer Hämochromatose (Median 38,5 Monate), die schlechteste Patienten mit HBV-Infektion (Median 8 Monate); die übrigen Mediane (Monaten) unterscheiden sich geringfügig: 15/NASH, 13/Alkohol-Abusus, 13/Alkohol-Abusus mit Hepatitis-Infektion, 10/HCV, 13/unbekannt ($n_{\text{Median/Mittelwert}} = 280$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war mit $p = 0,944$ **nicht signifikant**.

| Risikofaktor | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|-------------------------------|--------------|-----------------|--------|
| Alkohol+Hepatitis | 1 | | 0,987 |
| Alkoholabusus | 0,924 | 0,480-1,780 | 0,813 |
| HBV | 0,843 | 0,358-1,987 | 0,696 |
| HCV | 1,000 | 0,485-2,064 | 1,000 |
| Hämochromatose | 0,595 | 0,203-1,747 | 0,345 |
| unbekannt | 0,945 | 0,471-1,898 | 0,874 |
| Autoimmunhepatitis | 1,766 | 0,225-13,837 | 0,588 |
| α -1-Antitrypsinmangel | 0,000 | 0,000-2,214E122 | 0,946 |
| NASH | 0,828 | 0,300-2,285 | 0,715 |

Abb. 3.1.2.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich der Risikofaktoren; CI: Konfidenzintervall

3.1.3. PRIMÄRTHERAPIE

Die beiden folgenden Abbildungen geben die Anteile an der Art der Primärtherapie des HCCs in den Untergruppen als Absolut- und Prozentangaben wieder:

| | Primärtherapie | | | | | | | | |
|----------|----------------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Gruppe | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | n |
| 1 | 20 | 19 | 3 | 2 | 6 | 0 | 7 | 7 | 64 |
| 2 | 7 | 3 | 0 | 0 | 3 | 1 | 14 | 8 | 36 |
| 3 | 23 | 21 | 1 | 4 | 23 | 1 | 10 | 17 | 100 |
| 4 | 15 | 25 | 1 | 2 | 6 | 1 | 5 | 11 | 66 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 7 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| 7 | 8 | 13 | 4 | 2 | 1 | 2 | 0 | 2 | 32 |
| Σ | 73 | 81 | 9 | 10 | 41 | 12 | 37 | 45 | 308 |

Abb. 3.1.3.a: Absolutwerte der angewendeten Primärtherapien in den Untergruppen (n= Anzahl, **n_{gesamt} = 308**)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

Primärtherapie: **1:** TACE, **2:** Resektion, **3:** RFTA, **4:** PEI, **5:** systemische Therapie, **6:** LTx, **7:** BSC, **8:** unbekannt

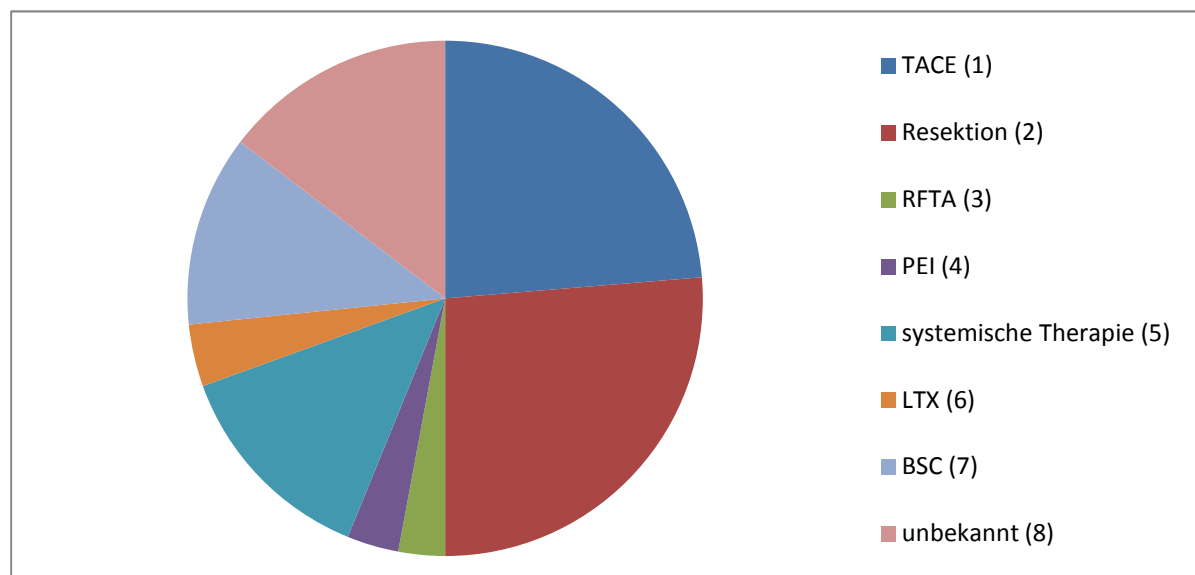
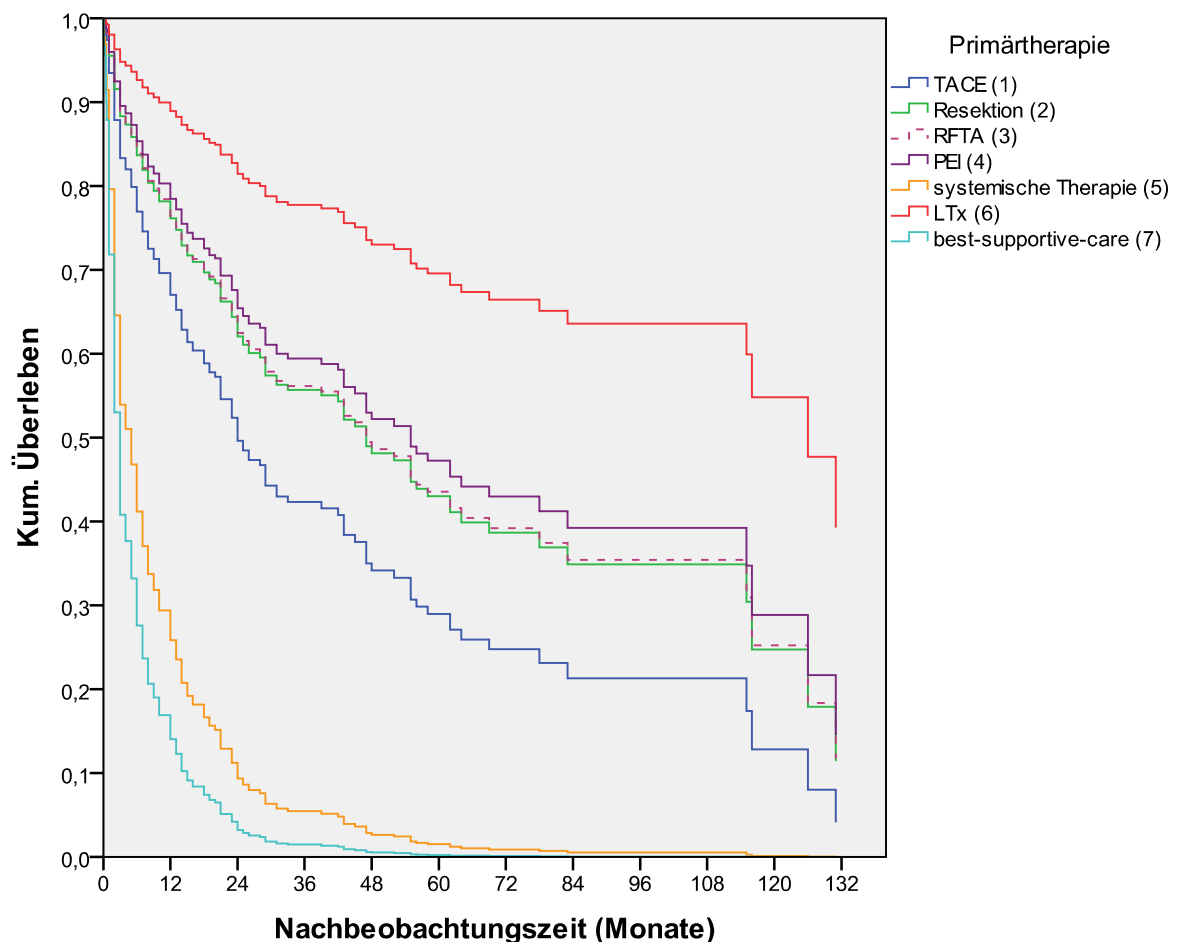


Abb. 3.1.3.b: Prozentuale Verteilung nach Art der Primärtherapie: TACE 23,7%, Resektion 26,3%, RFTA 2,9%, PEI 3,2%, systemische Therapie 13,3%, LTx 3,9%, BSC 12%, unbekannt 14,7% (n_{gesamt} = 308)

In die Berechnung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression** aufgeteilt nach Art der Primärtherapie, gingen 248 Datensätze ein. Bei der Berechnung der **Mediane und Mittelwerte** wurden ebenfalls 248 Werte berücksichtigt. Bei zwei Patienten wurden als Primärtherapie in einer Therapiesitzung zwei, bei einem Patienten sogar drei Verfahren durchgeführt. Für die Auswertung wurde jeweils nur die Resektion gewertet (49♂: RFTA+Resektion, 75♂: PEI+Resektion, 75♂: PEI+RFTA+Resektion).



37

| Gruppe | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|-----|------|-----|
| Überleben (Monate) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Median | 18 | 29 | 29 | 49 | 6 | 53 | 1 |
| Mittelwert | 28,0 | 37,0 | 24,8 | 50,4 | 9,2 | 55,4 | 5,8 |

Abb. 3.1.3.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 248 Patienten unterteilt nach Art der Primärtherapie: Das längste kumulative Überleben zeigen Patienten, die einer LTx zugeführt wurden, die lokalablativen Verfahren PEI und RFT sind in dieser Hinsicht mit einer Resektion vergleichbar, Patienten mit TACE weisen ein schlechteres kumulatives Überleben auf; systemische Therapie und BSC sind bezüglich des kumulativen Überlebens nahezu vergleichbar (die Gruppe „unbekannt“ wurde ausgenommen, $n_{\text{Median/Mittelwert}} = 248$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war **hochsignifikant** ($p=0,000$).

| Primärtherapie | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|----------------------|--------------|-------------|--------|
| BSC | 1 | | 0,000 |
| TACE | 0,204 | 0,129-0,322 | 0,000 |
| Resektion | 0,139 | 0,087-0,222 | 0,000 |
| RFTA | 0,137 | 0,042-0,448 | 0,001 |
| PEI | 0,123 | 0,051-0,298 | 0,000 |
| Systemische Therapie | 0,689 | 0,433-1,097 | 0,177 |
| LTX | 0,060 | 0,021-0,172 | 0,000 |

Abb. 3.1.3.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich der Primärtherapie; CI: Konfidenzintervall

3.2. AUSWERTUNG PATIENTENSPEZIFISCHER PARAMETER

3.2.1. GESCHLECHT

Das Geschlechterverhältnis der 308 Patienten innerhalb der Gruppen war wie folgt aufgeteilt:

| Gruppe | ♂ | ♀ | Verhältnis | n |
|----------|------------|-----------|--------------|------------|
| 1 | 54 | 10 | 5,4:1 | 64 |
| 2 | 30 | 6 | 5:1 | 36 |
| 3 | 82 | 18 | 4,6:1 | 100 |
| 4 | 60 | 6 | 10:1 | 66 |
| 5 | 6 | 1 | 6:1 | 7 |
| 6 | 3 | 0 | x | 3 |
| 7 | 27 | 5 | 5,4:1 | 32 |
| Σ | 262 | 46 | 5,7:1 | 308 |

Abb. 3.2.1.a: Geschlechterverhältnis innerhalb der verschiedenen Untergruppen (x= Berechnung nicht möglich, n= Anzahl, **n_{gesamt} = 308**)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

39

Daraus ergibt sich folgende graphische Darstellung:

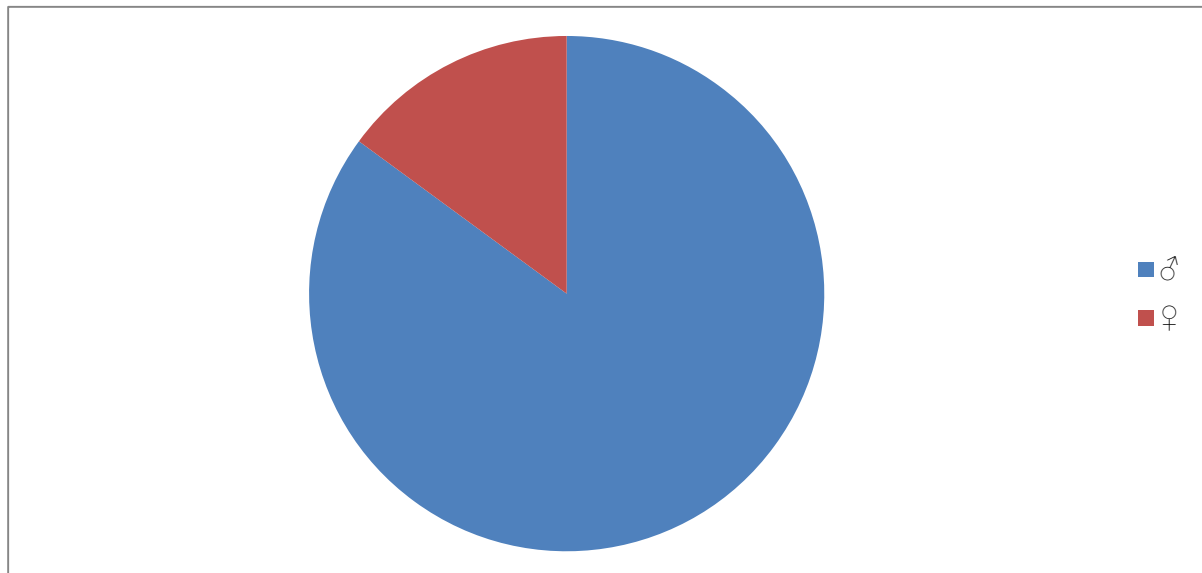
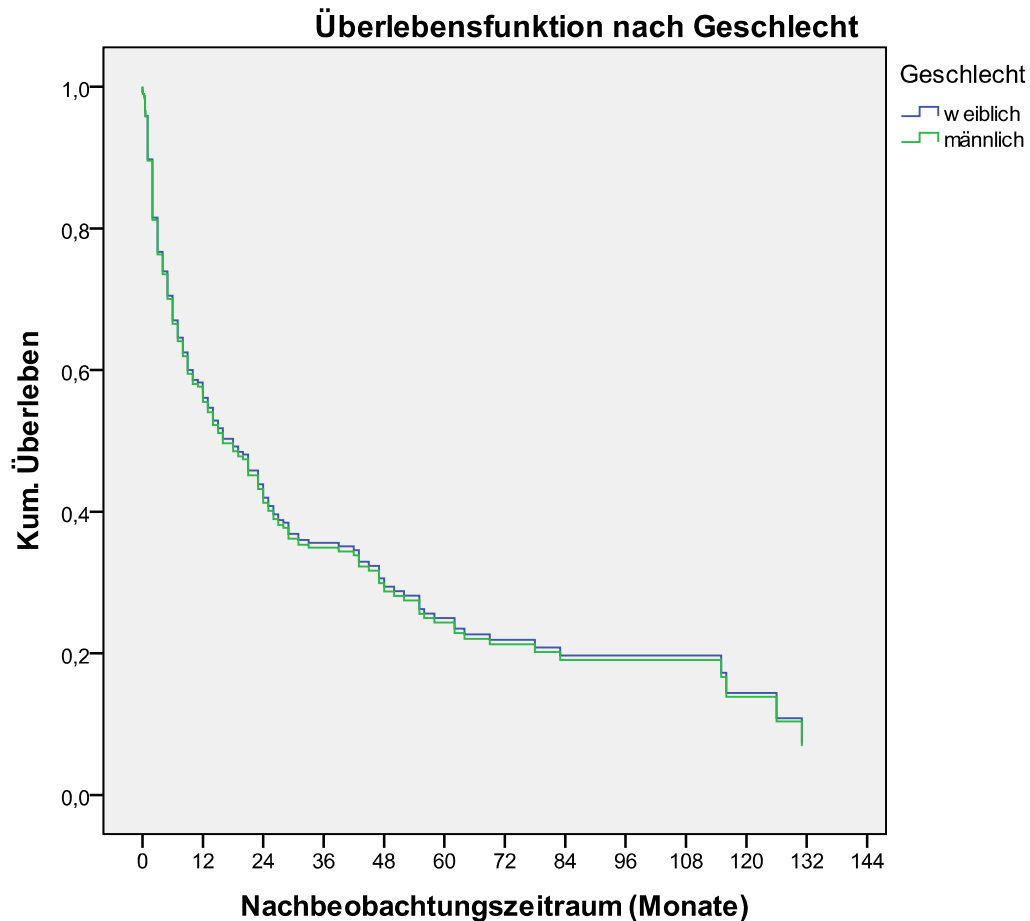


Abb. 3.2.1.b: Prozentuale Geschlechterverteilung: ♂ 85,6%, ♀ 14,4%; Verhältnis ♂:♀ = 5,7:1 (n_{gesamt}=308)

In die Berechnung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression**, aufgeteilt nach Geschlecht, flossen 288 Werte ein. Bei der Berechnung von **Median** und **Mittelwert** wurden 307 Datensätze verwendet.



| Geschlecht | | | |
|-----------------------|--|------|------|
| Überleben (Monate) | | ♂ | ♀ |
| | | | |
| Median | | 13 | 23 |
| Mittelwert | | 23,5 | 32,2 |

Abb. 3.2.1.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 288 Patienten unterteilt nach Geschlecht: Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Überleben bei männlichen und weiblichen Patienten; der Median des Überlebens lag bei männlichen Patienten bei 13 Monaten und bei weiblichen bei 23 Monaten ($n_{\text{Median/Mittelwert}} = 307$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war mit $p=0,920$ **nicht signifikant**.

| Geschlecht | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|------------|--------------|-------------|--------|
| ♂ | 1 | | |
| ♀ | 0,981 | 0,680-1,416 | 0,920 |

Abb. 3.2.1.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich des Geschlechts; CI: Konfidenzintervall

3.2.2. ALTER

Die Median- und Mittelwerte des Alters bei ED gibt folgende Tabelle wieder. Sie bewegen sich alle um das 7. Lebensjahrzehnt mit Ausnahme des Alters der Patienten, deren HCC-Erkrankung im Explantat festgestellt wurde. Diese sind mit einem Mittelwert von 51,4 Jahren und einem Median von 48 Jahren deutlich jünger.

| Gruppe | Mittelwert (Jahre) | Median (Jahre) |
|----------|--------------------|----------------|
| 1 | 60,2 | 59 |
| 2 | 63,3 | 61,5 |
| 3 | 64,3 | 65 |
| 4 | 67,8 | 69 |
| 5 | 51,4 | 48 |
| 6 | 65,0 | 64 |
| 7 | 60,3 | 61 |
| Σ | 63,4 | 64 |

Abb. 3.2.2.a: Median- und Mittelwerte des Durchschnittsalters bei ED in den Untergruppen

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompensierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

42

Die Fallzahlen der einzelnen Gruppen setzten sich wie folgt zusammen: (Patientenanzahl/Alter [LJ]): 32/≤50LJ, 78/51-60LJ, 116/61-70LJ, 82/≥71LJ. Graphisch stellt sich dies im Kreisdiagramm folgendermaßen dar:

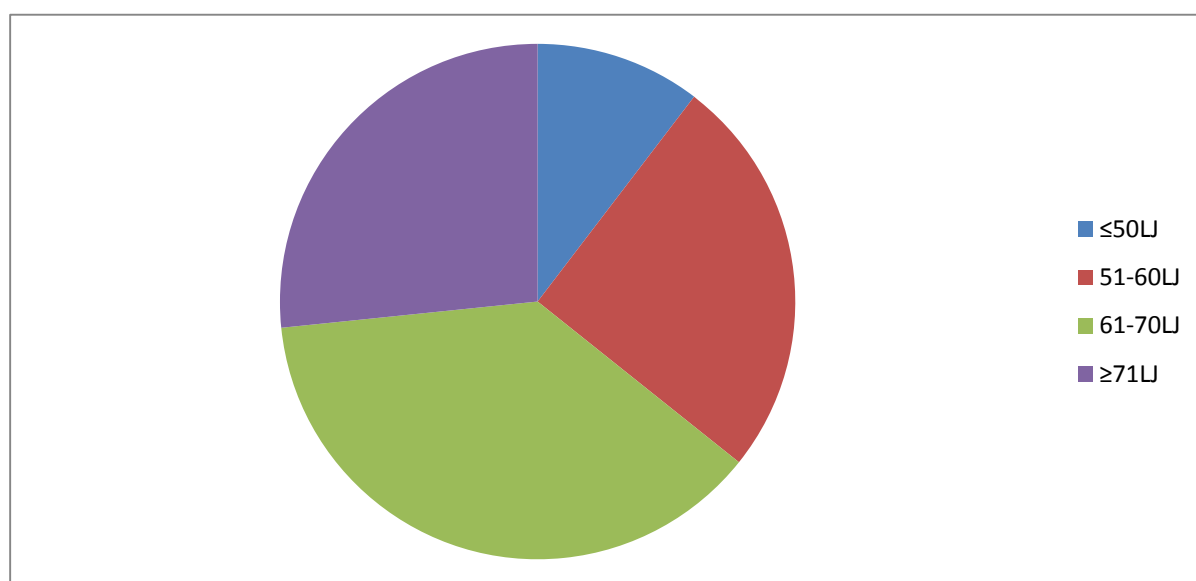
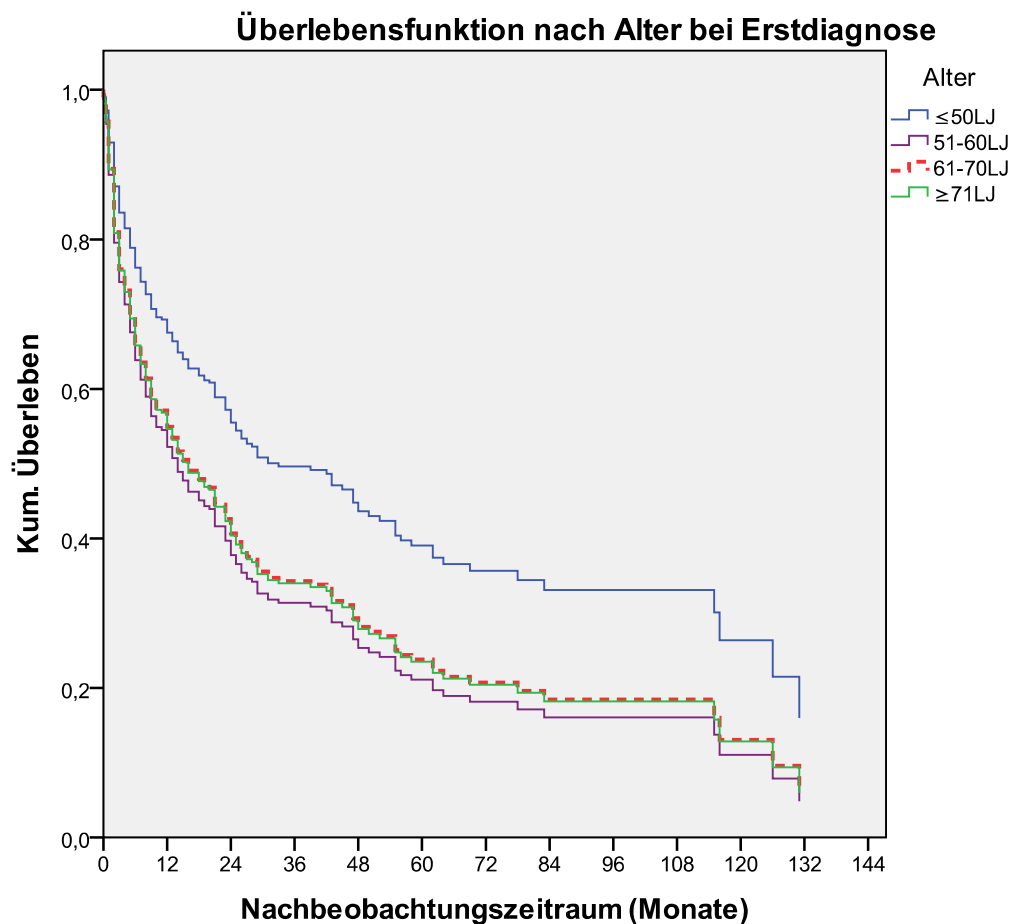


Abb. 3.2.2.b: Prozentuale Verteilung des Alters bei ED: ≤50LJ 10,4%, 51-60LJ 25,3%, 60-70LJ 37,7%, ≥71LJ 26,6% ($n_{\text{gesamt}} = 308$)

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, ergibt sich ein mittleres Überleben von 24,8 Monaten und ein medianes Überleben von 14 Monaten.

In die Berechnung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression**, untergliedert nach Altersgruppen, flossen 288 Werte ein. In die Berechnung der **Mediane und Mittelwerte** gingen 307 Patientendaten ein.



43

| Alter (LJ) | | | | | |
|-----------------------|--|------------|------------|------------|------------|
| Überleben (Monate) | | ≤50 | 51-60 | 61-70 | ≥71 |
| | | Median | Median | Median | Median |
| | | 15 | 9 | 13 | 16 |
| | | Mittelwert | Mittelwert | Mittelwert | Mittelwert |
| | | 30,9 | 23,3 | 23,4 | 25,7 |

Abb. 3.2.2.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 288 Patienten unterteilt nach Alter bei ED: Es zeigt sich ein längeres medianes Überleben von Patienten ≤50 LJ (15 Monate), sowie der Gruppe ≥71 LJ (16 Monate) im Vergleich zur Gruppe 51-60LJ mit nur 9 Monaten und der Gruppe 61-70LJ (12,5 Monate; $n_{\text{Median/Mittelwert}} = 307$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war **nicht signifikant** ($p=0,333$).

| Alter (LJ) | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|------------|--------------|-------------|--------|
| ≥71 | 1 | | 0,340 |
| 61-70 | 0,991 | 0,708-1,389 | 0,960 |
| 51-60 | 1,074 | 0,743-1,552 | 0,705 |
| ≤50 | 0,649 | 0,378-1,115 | 0,117 |

Abb. 3.2.2.d Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich des Alters (als **kategoriale** Variable); CI: Konfidenzintervall

| | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|------------|--------------|-------------|--------|
| Alter (LJ) | 1,005 | 0,992-1,019 | 0,423 |

Abb. 3.2.2.e Darstellung des Ergebnisses der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich des Alters (als **stetige** Variable); CI: Konfidenzintervall

3.3. AUSWERTUNG DER STADIEN-EINTEILUNGEN

3.3.1. CHILD-PUGH-SCORE

Die Verteilung der verschiedenen Child-Pugh-Stadien auf die Studiengruppen setzt sich wie folgt zusammen:

| Gruppe | Child-Pugh-Stadium | | | | | n |
|--------|--------------------|----|----|-----------|------------|-----|
| | A | B | C | unbekannt | Ø Zirrhose | |
| 1 | 43 | 8 | 7 | 0 | 6 | 64 |
| 2 | 6 | 15 | 14 | 1 | 0 | 36 |
| 3 | 43 | 21 | 5 | 1 | 30 | 100 |
| 4 | 33 | 9 | 5 | 2 | 17 | 66 |
| 5 | 1 | 3 | 3 | 0 | 0 | 7 |
| 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| 7 | 16 | 7 | 2 | 0 | 7 | 32 |
| Σ | 144 | 63 | 36 | 4 | 61 | 308 |

Abb. 3.3.1.a: Verteilung der Child-Pugh-Stadien innerhalb der Untergruppen (n= Anzahl, **n_{gesamt} = 308**)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

45

Daraus ergibt sich folgende graphische Darstellung:

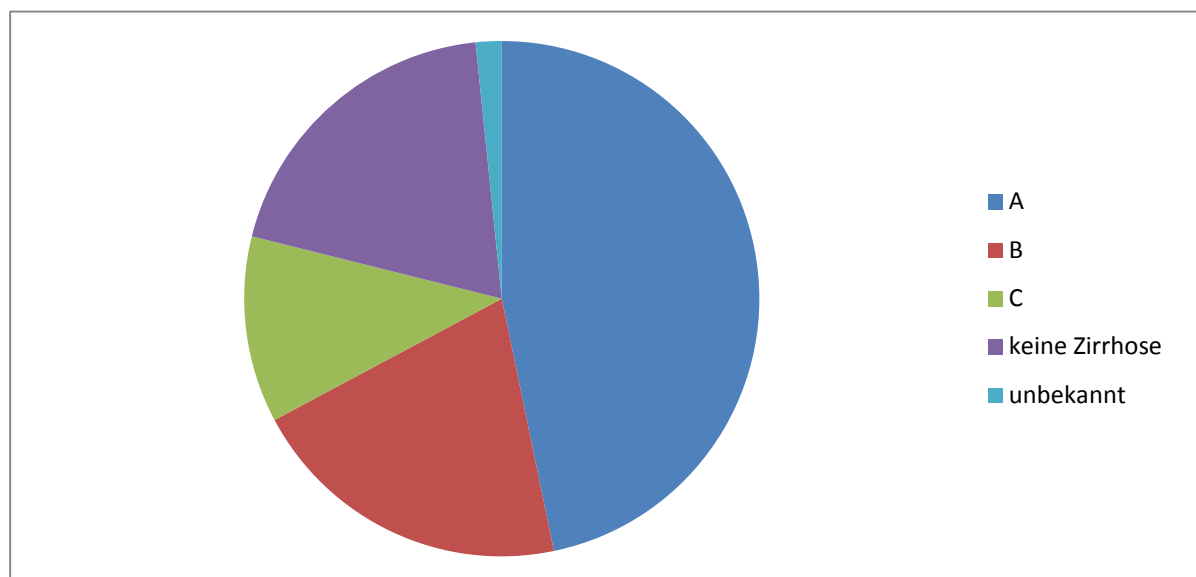
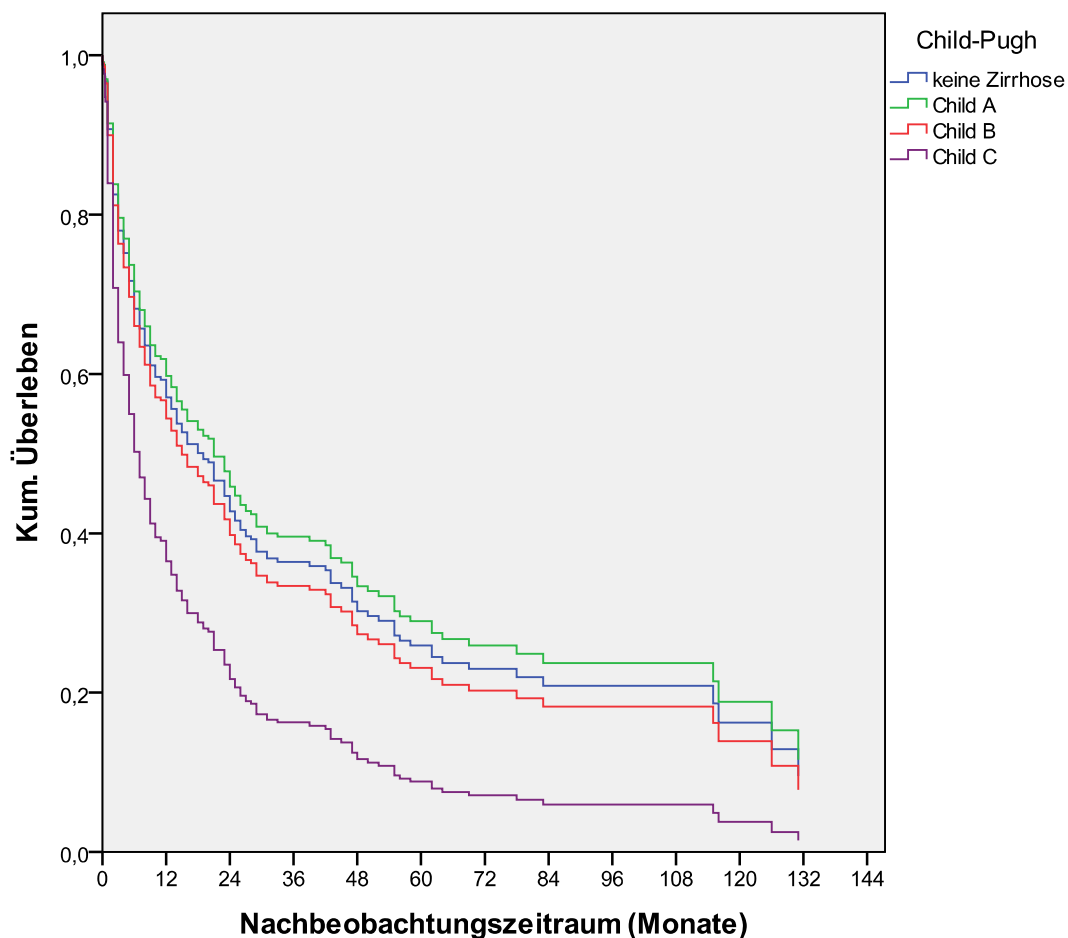


Abb. 3.3.1.b: Vorkommen der Child-Pugh-Stadien nach Anteilen: A 46,8%, B 20,5%, C 11,7%, keine Zirrhose 19,4%, unbekannt 1,6% (n_{gesamt} = 308)

Bezogen auf alle Zirrhosepatienten ($n_{\text{Zirrhose}} = 243$) gehörten 59,3% dem Stadium A, 25,9% dem Stadium B und 14,8% dem Stadium C an.

In die Erstellung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression** unterteilt nach dem Child-Pugh-Score gingen 226 Fälle ein. 23 Datensätze wurden aufgrund fehlender Angaben nicht einbezogen. 59 Patienten wiesen keine Leberzirrhose auf, weswegen der Child-Pugh-Score zur Bestimmung des Stadiums einer Leberzirrhose auf sie nicht angewendet werden konnte. In die Berechnung von **Median und Mittelwert** flossen 243 Daten ein.



| Child- Pugh | | | |
|-----------------------|------|------|------|
| Überleben (Monate) | A | B | C |
| Median | 21 | 10 | 2 |
| Mittelwert | 26,6 | 21,3 | 17,1 |

Abb. 3.3.1.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 226 Patienten unterteilt nach Child-Pugh-Stadium: Es zeigt sich ein deutlich längeres kumulatives Überleben der Patienten mit prognostisch günstigerem Child-Pugh-Score ($n_{\text{Median/Mittelwert}} = 243$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war **signifikant** ($p=0,015$).

| Child-Pugh | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|----------------|--------------|-------------|--------|
| C | 1 | | 0,017 |
| B | 0,604 | 0,373-0,978 | 0,040 |
| A | 0,511 | 0,336-0,775 | 0,002 |
| keine Zirrhose | 0,556 | 0,349-0,887 | 0,014 |

Abb. 3.3.1.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich des Child-Pugh-Stadiums; CI: Konfidenzintervall

3.3.2. OKUDA-STADIUM

Die absolute und anteilmäßige Verteilung der Okuda-Stadien stellt sich wie folgt dar:

| Gruppe | Okuda-Stadium | | | | n |
|----------|---------------|-----------|-----------|------------|------------|
| | I | II | III | unbekannt | |
| 1 | 23 | 20 | 5 | 16 | 64 |
| 2 | 2 | 8 | 12 | 14 | 36 |
| 3 | 13 | 24 | 5 | 58 | 100 |
| 4 | 14 | 11 | 1 | 40 | 66 |
| 5 | 1 | 2 | 0 | 4 | 7 |
| 6 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 |
| 7 | 8 | 7 | 0 | 17 | 32 |
| Σ | 62 | 73 | 23 | 150 | 308 |

Abb. 3.3.2.a.: Verteilung des Okuda-Stadiums innerhalb der Untergruppen (n= Anzahl, $n_{\text{gesamt}} = 308$)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompensierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

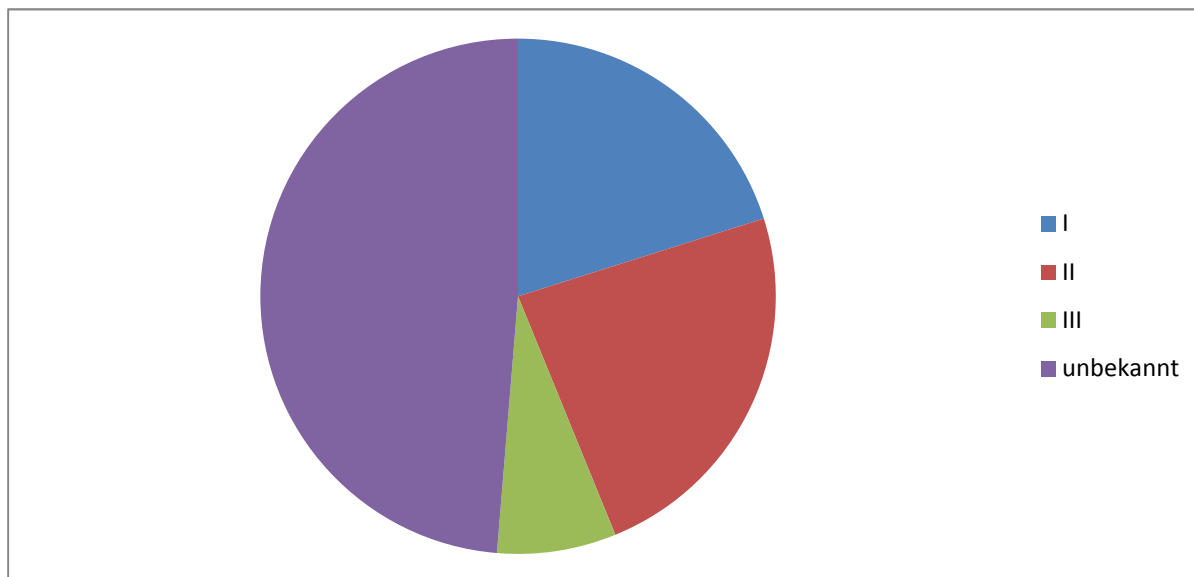
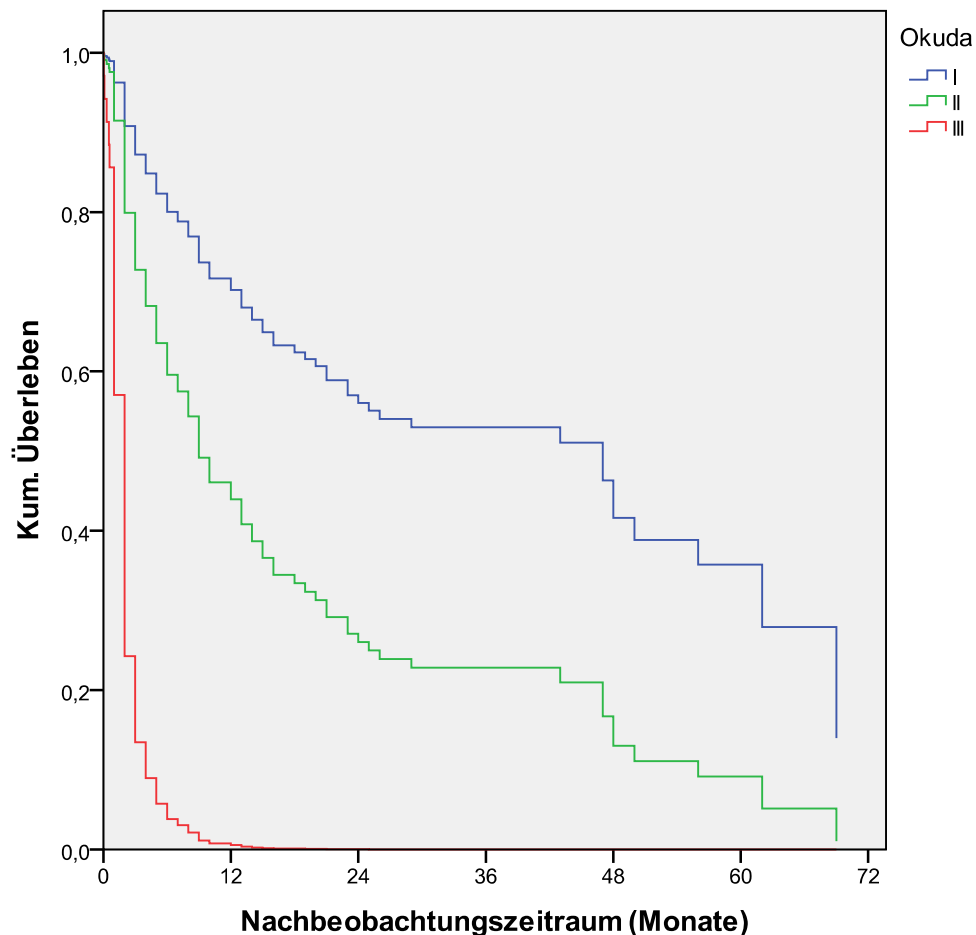


Abb. 3.3.2.b.: Vorkommen des Okuda-Stadiums nach Anteilen: Stadium I 20,1%, Stadium II 23,7%, Stadium III 7,5%, unbekannt 48,7% ($n_{\text{gesamt}} = 308$)

Bezogen auf Patienten dieser Studie, bei denen das Okuda-Stadium bekannt war, gehörten 39,2% dem Stadium I, 46,2% dem Stadium II und 14,6% dem Stadium III an ($n_{\text{Okuda}} = 158$).

Die Berechnung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression** unterteilt nach dem Okuda-Stadium erfolgte anhand von 140 Werten. 168 Patienten mussten aufgrund fehlender Angaben ausgeschlossen werden. In die Berechnung der **Mediane und Mittelwerte** gingen 157 Datensätze ein.



| Okuda Überleben (Monate) | Okuda | | |
|--------------------------------|-------|------|-----|
| | I | II | III |
| Median | 20 | 9 | 2 |
| Mittelwert | 24,7 | 14,8 | 2,0 |

Abb. 3.3.2.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression für 140 Patienten unterteilt nach dem Okuda-Stadium: Entsprechend der Stadien-Einteilung haben Patienten im Stadium I (Median 20,5 Monate) ein besseres kumulatives Überleben als Patienten im Stadium II (Median 9 Monate). Betroffene im Stadium III haben das deutlich schlechteste Überleben (Median 2 Monate; $n_{\text{Median/Mittelwert}} = 157$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war **hochsignifikant** ($p=0,000$).

| Okuda-Stadium | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|---------------|--------------|-------------|--------|
| III | 1 | | 0,000 |
| II | 0,158 | 0,086-0,291 | 0,000 |
| I | 0,068 | 0,035-0,134 | 0,000 |

Abb. 3.3.2.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich des Okuda-Stadiums; CI: Konfidenzintervall

3.3.3. CLIP-SCORE

Die absolute Verteilung des CLIP-Scores auf die Untergruppen und die anteilmäßige Darstellung mittels Kreisdiagramm ergeben folgende Abbildungen:

| Gruppe | CLIP-Score | | | | | | | | | | |
|--------|------------|----|----|----|----|---|---|-----------|-----|--------|------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | unbekannt | n | Median | Mittelwert |
| 1 | 19 | 11 | 19 | 5 | 3 | 2 | 0 | 5 | 64 | 2 | 1,67 |
| 2 | 2 | 3 | 8 | 6 | 9 | 3 | 3 | 2 | 36 | 4 | 3,5 |
| 3 | 13 | 26 | 21 | 20 | 9 | 2 | 2 | 7 | 100 | 3 | 2,8 |
| 4 | 23 | 14 | 12 | 3 | 3 | 1 | 1 | 9 | 66 | 1 | 1,53 |
| 5 | 2 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 1 | 1 |
| 6 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1,5 |
| 7 | 8 | 6 | 6 | 5 | 2 | 1 | 0 | 4 | 32 | 2 | 1,82 |
| Σ | 68 | 62 | 69 | 41 | 26 | 9 | 6 | 27 | 308 | 2 | 2,25 |

Abb. 3.3.3.a: Absolute Verteilung nach CLIP-Score innerhalb der Untergruppen (n= Anzahl, **n_{gesamt} = 308**)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

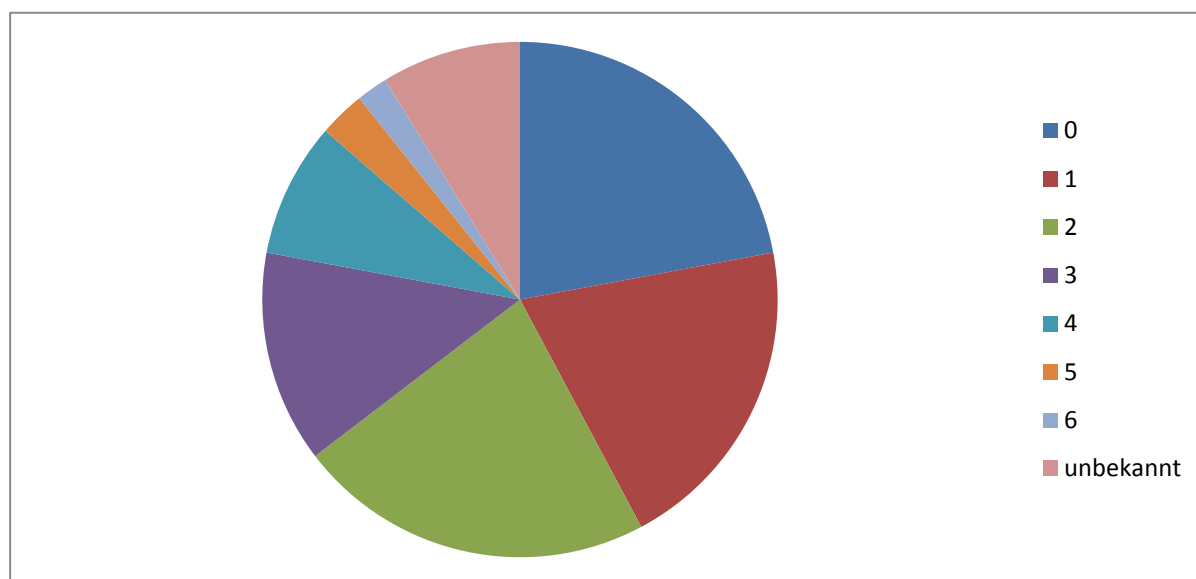
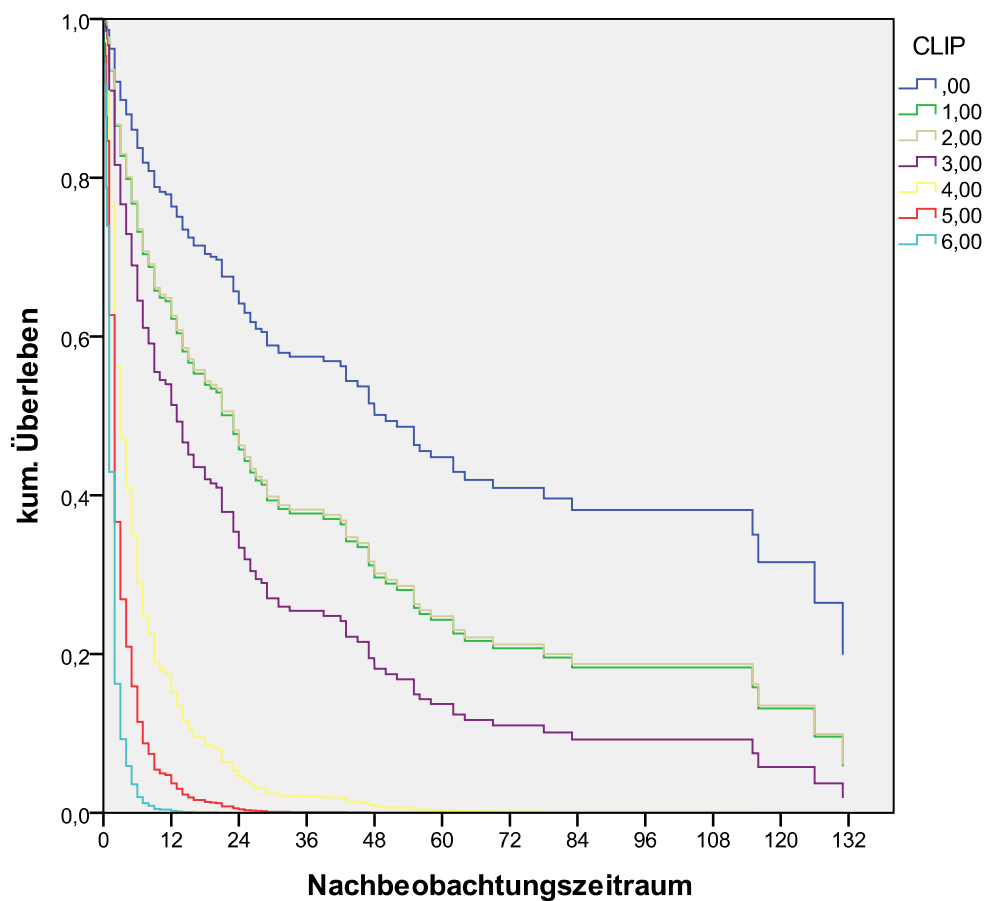


Abb. 3.3.3.b: Vorkommen des CLIP-Scores nach Anteilen: Clip 0 22,1%, CLIP 1 20,2%, CLIP 2 22,4%, CLIP 3 13,3%, CLIP 4 8,4%, CLIP 5 2,9%, CLIP 6 1,9%, unbekannt 8,8% (n_{gesamt} = 308)

Bezieht man die Berechnung einzig auf die Patienten mit bekanntem CLIP-Score, stellt sich die prozentuale Verteilung folgendermaßen dar (CLIP-Score/Prozent): 0/24,2%, I/22,0%, II/24,5%, III/14,8%, IV/9,2%, V/3,2%, VI/2,1%.

Es flossen 263 Datensätze in die Berechnung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression** unterteilt nach dem CLIP-Score ein. Für die Berechnung von **Median** und **Mittelwerten** wurden 281 Daten verwendet.



52

| Clip-Score | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|-----|-----|-----|
| Überleben (Monate) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Median | 31 | 20 | 20 | 9 | 3 | 2 | 1 |
| Mittelwert | 39,8 | 25,7 | 28,2 | 19,2 | 6,0 | 2,6 | 1,7 |

Abb. 3.3.3.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 263 unterteilt nach CLIP-Score:

Es zeigt sich ein deutlich längeres Überleben der Patienten mit prognostisch günstigerem CLIP-Score

($n_{\text{Median/Mittelwert}} = 281$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war **hochsignifikant** ($p=0,000$).

| CLIP-Score | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|------------|--------------|-------------|--------|
| 6 | 1 | | 0,000 |
| 5 | 0,552 | 0,196-1,557 | 0,261 |
| 4 | 0,316 | 0,127-0,788 | 0,013 |
| 3 | 0,112 | 0,045-0,280 | 0,000 |
| 2 | 0,079 | 0,032-0,192 | 0,000 |
| 1 | 0,080 | 0,033-0,195 | 0,000 |
| 0 | 0,045 | 0,018-0,113 | 0,000 |

Abb. 3.3.3.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich des CLIP-Scores; CI: Konfidenzintervall

3.3.4. BCLC-STADIUM

Die Auswertung nach dem BCLC-Score ergab folgende Verteilungen:

| Gruppe | BCLC-Score | | | | | n |
|----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| | A | B | C | D | unbekannt | |
| 1 | 13 | 20 | 8 | 7 | 16 | 64 |
| 2 | 4 | 2 | 4 | 14 | 12 | 36 |
| 3 | 2 | 19 | 17 | 4 | 58 | 100 |
| 4 | 7 | 11 | 7 | 1 | 40 | 66 |
| 5 | 3 | 0 | 0 | 0 | 4 | 7 |
| 6 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 |
| 7 | 2 | 8 | 5 | 0 | 17 | 32 |
| Σ | 31 | 60 | 43 | 26 | 148 | 308 |

Abb. 3.3.4.a: Verteilung des BCLC-Stadiums innerhalb der Untergruppen; die Stadien BCLC A1 – A4 wurden wegen der besseren Übersichtlichkeit und andernfalls zu geringen Einzel-Fallzahlen in der Gruppe A zusammengefasst (n= Anzahl, **n_{gesamt} = 308**)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

54

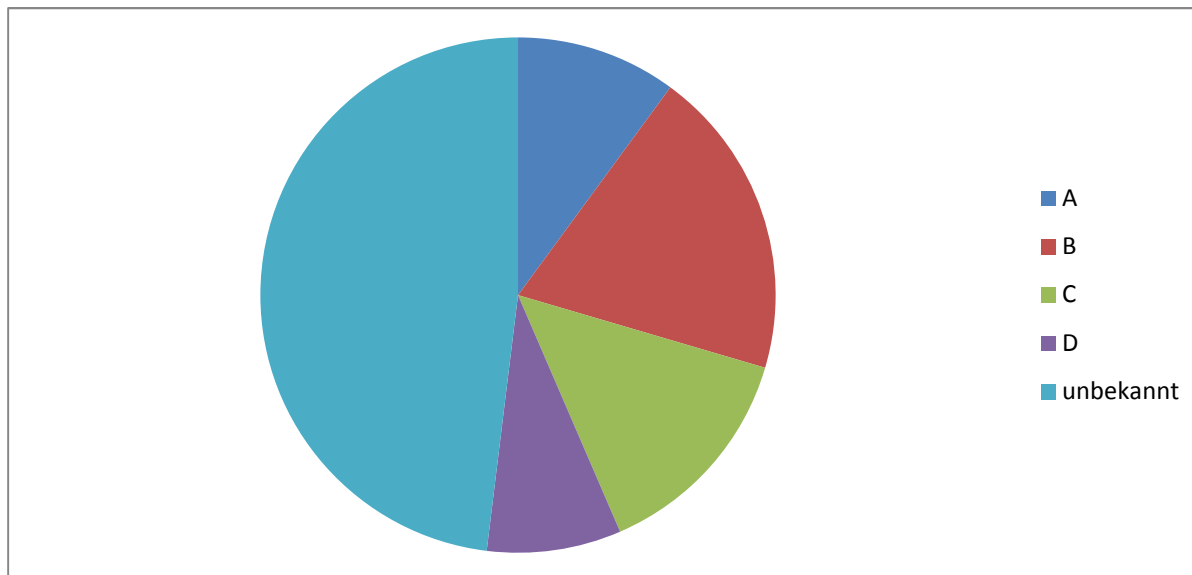
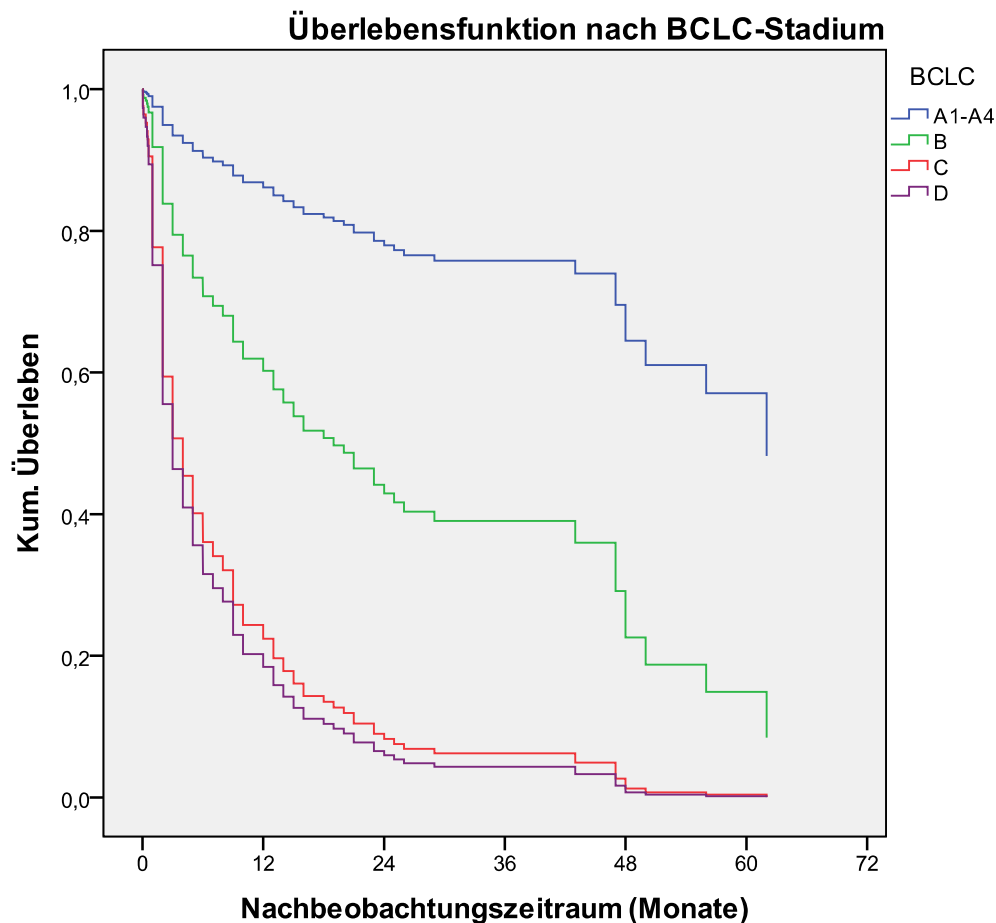


Abb. 3.3.4.b: Verteilung des BCLC-Stadiums nach Anteilen: BCLC A 10,1%, BCLC B 19,5%, BCLC C 14%, BCLC D 8,4%, unbekannt 48% (n_{gesamt} = 308)

Berechnet man die prozentuale Verteilung des BCLC-Stadiums bezogen auf die Patienten, bei denen dieses bekannt ist, ergeben sich folgende Werte (BCLC-Stadium/Prozent): A/19,4%, B/37,5%, C/26,8%, D/16,3%

In die Berechnung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression** untergliedert nach dem BCLC-Stadium, flossen 140 von 308 Ereignissen ein. Zur besseren graphischen Darstellung wurden die BCLC-Stadien A1, A2, A3 und A4 zu einer Gruppe zusammengefasst. In die Berechnung der **Mediane und Mittelwerte** gingen 159 Daten ein.



55

| Überleben (Monate) | BCLC | | | |
|-----------------------|------|------|-----|-----|
| | A | B | C | D |
| Median | 26 | 14 | 4 | 2 |
| Mittelwert | 27,9 | 20,4 | 6,8 | 6,1 |

Abb. 3.3.4.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 140 Patienten unterteilt nach dem BCLC-Stadium: Es zeigt sich ein deutlich längeres kumulatives Überleben der Patienten mit prognostisch günstigerem BCLC-Stadium ($n_{\text{Median/Mittelwert}} = 159$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war **hochsignifikant** ($p=0,000$).

| BCLC-Stadium | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|--------------|--------------|-------------|--------|
| D | 1 | | 0,000 |
| C | 0,884 | 0,515-1,517 | 0,655 |
| B | 0,300 | 0,169-0,530 | 0,000 |
| A | 0,088 | 0,037-0,211 | 0,000 |

Abb. 3.3.4.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich des BCLC-Stadiums; CI: Konfidenzintervall

3.4. AUSWERTUNG KLINISCHER PARAMETER

3.4.1. ANZAHL DER HCC-HERDE

Die folgende Abbildung gibt die verschiedenen Häufigkeiten der HCC-Knoten der Leber in den Untergruppen wieder.

| Gruppe | Tumoranzahl | | | | | n |
|--------|-------------|----|----|--------|-----------|-----|
| | 1 | 2 | ≥3 | diffus | unbekannt | |
| 1 | 24 | 9 | 13 | 16 | 2 | 64 |
| 2 | 9 | 5 | 4 | 16 | 2 | 36 |
| 3 | 26 | 7 | 28 | 22 | 17 | 100 |
| 4 | 30 | 6 | 13 | 9 | 8 | 66 |
| 5 | 4 | 1 | 1 | 0 | 1 | 7 |
| 6 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| 7 | 13 | 4 | 5 | 6 | 4 | 32 |
| Σ | 107 | 32 | 64 | 70 | 35 | 308 |

Abb. 3.4.1.a: Verteilung der Tumoranzahl in den Untergruppen

(n= Anzahl, **n_{gesamt} = 308**)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

57

Das nachstehende Kreisdiagramm gibt die prozentuale Verteilung der Tumorzahlen des Gesamtkollektivs wieder:

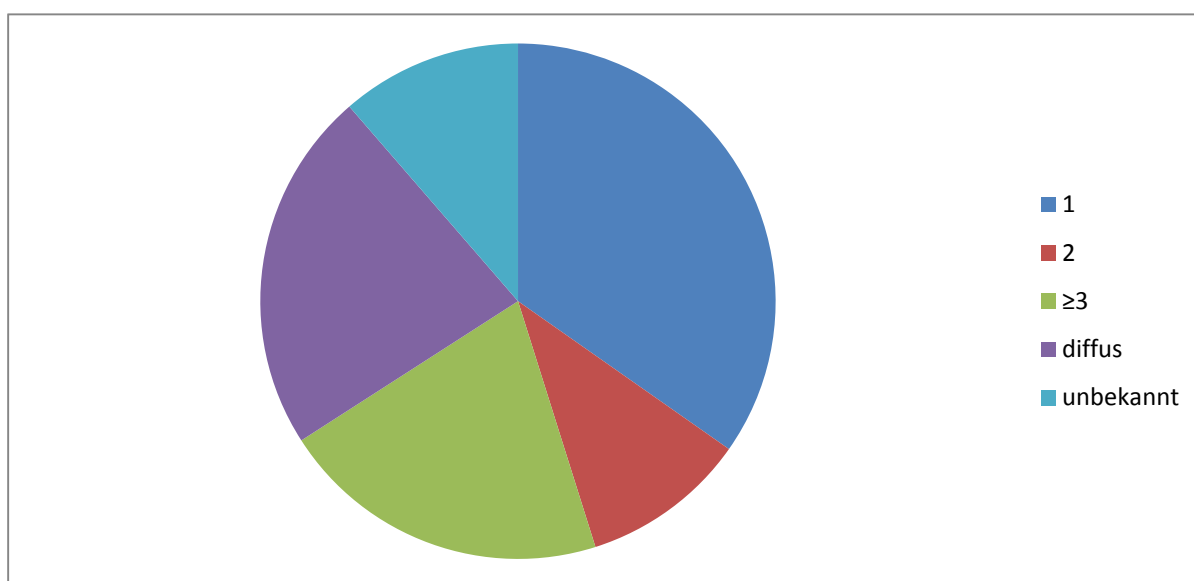
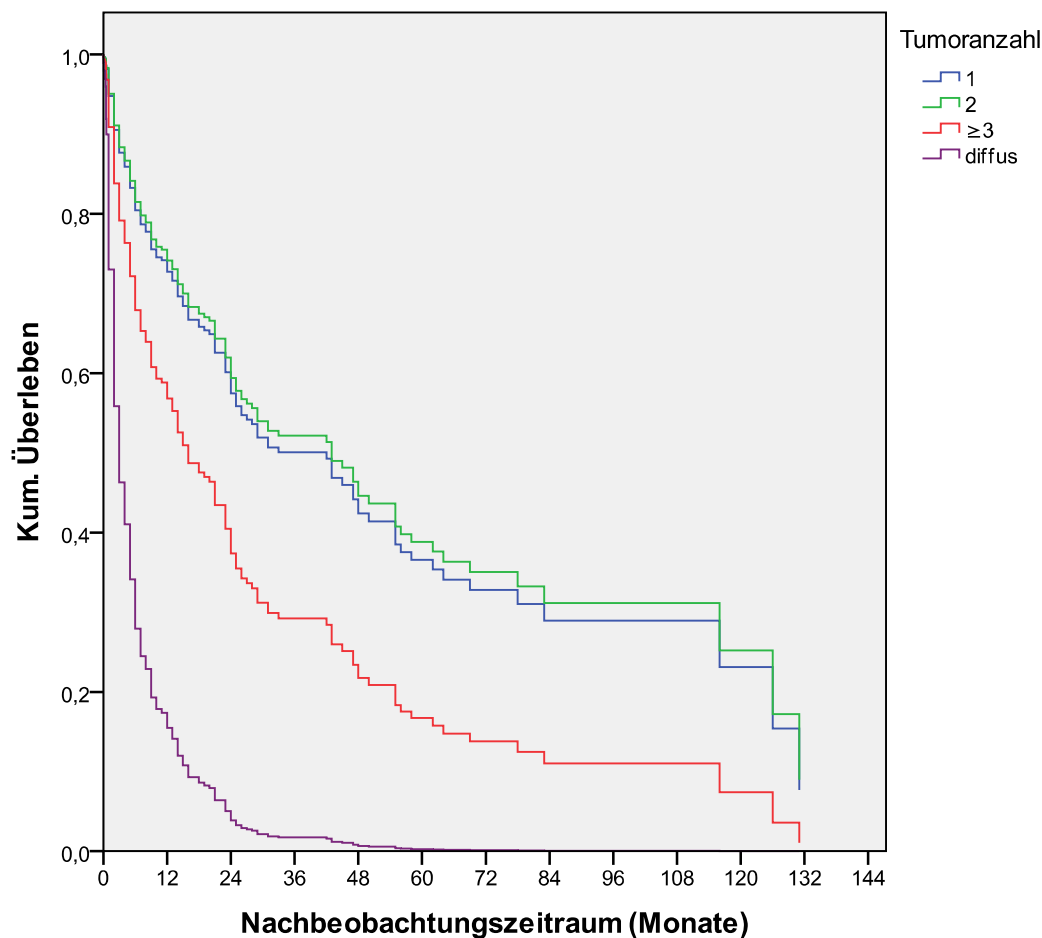


Abb. 3.4.1.b: Verteilung nach Anzahl der Lebertumoren in Prozent: 1 Tumor 34,7%, 2 Tumore 10,4%, ≥3 Tumore 20,8%, diffuser Befall 22,7%, unbekannt 11,4% (n_{gesamt} = 308)

In die Berechnung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression** untergliedert nach Anzahl der Tumoren in der Leber zum Zeitpunkt der ED, flossen 253 Ereignisse ein. In die Berechnung der **Mediane und Mittelwerte** gingen 262 Daten ein.



| Tumoranzahl | | | | | |
|-----------------------|--|------|------|------|--------|
| Überleben (Monate) | | 1 | 2 | ≥3 | diffus |
| Median | | 29 | 25 | 14 | 3 |
| Mittelwert | | 34,2 | 31,5 | 22,1 | 5,4 |

Abb. 3.4.1.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 253 Patienten unterteilt nach Tumoranzahl bei ED: Es zeigt sich ein deutlich längeres kumulatives Überleben der Patienten mit niedrigerer HCC-Anzahl bei ED; eine große Differenz im Überleben liegt zwischen Betroffenen mit 1-2 Herden (Median 29-25 Monate) und denjenigen mit ≥3 Herden (Median 14 Monate; $n_{\text{Median/Mittelwert}} = 262$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war mit $p=0,000$ **hochsignifikant**.

| Anzahl der HCC-Herde | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|----------------------|--------------|-------------|--------|
| diffus | 1 | | 0,000 |
| 1 | 0,171 | 0,114-0,256 | 0,000 |
| 2 | 0,160 | 0,091-0,284 | 0,000 |
| ≥ 3 | 0,303 | 0,201-0,457 | 0,000 |

Abb. 3.4.1.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich der Anzahl der HCC-Herde; CI: Konfidenzintervall

3.4.2. MAXIMALER TUMORDURCHMESSER

Die folgenden Abbildungen geben die Verteilung der größten Tumordurchmesser innerhalb der Untergruppen, sowie die prozentuale Verteilung innerhalb der Studienpopulation wieder:

| Gruppe | Tumorgroße | | | | | n |
|--------|------------|-----------|-----------|-----|-----------|-----|
| | ≤5cm | 5,1-9,9cm | 10-14,9cm | ≥15 | unbekannt | |
| 1 | 39 | 18 | 6 | 1 | 0 | 64 |
| 2 | 15 | 11 | 2 | 1 | 7 | 36 |
| 3 | 23 | 32 | 29 | 8 | 8 | 100 |
| 4 | 36 | 23 | 6 | 0 | 1 | 66 |
| 5 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| 6 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 3 |
| 7 | 13 | 11 | 5 | 1 | 2 | 32 |
| Σ | 134 | 95 | 50 | 11 | 18 | 308 |

Abb. 3.4.2.a: Verteilung der Maximaldurchmessers des HCCs bei ED innerhalb der Untergruppen (n= Anzahl, $n_{\text{gesamt}} = 308$)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

60

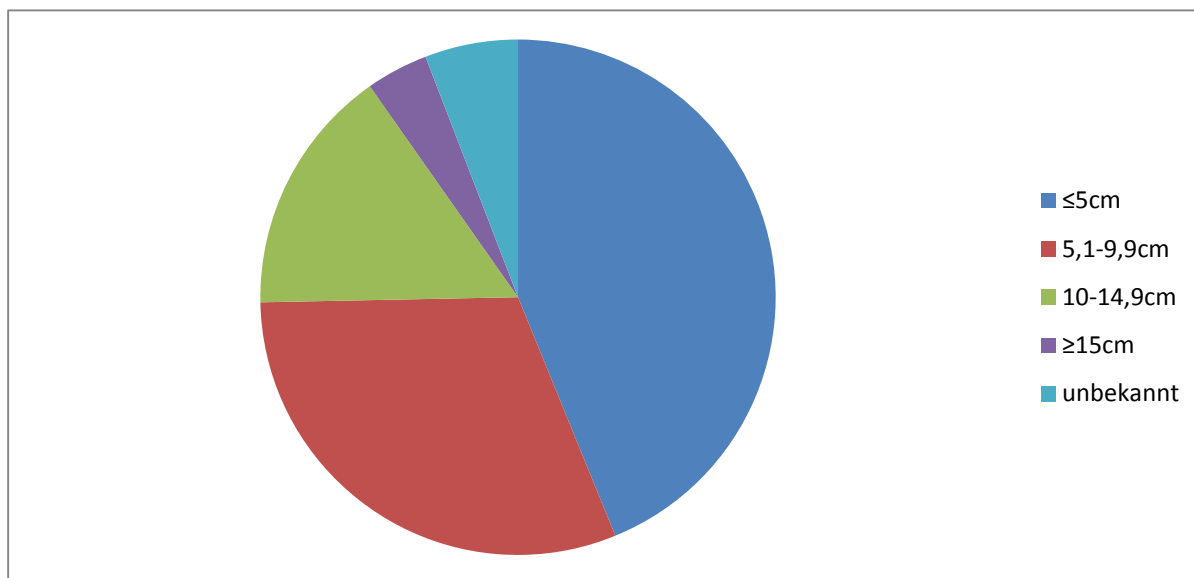
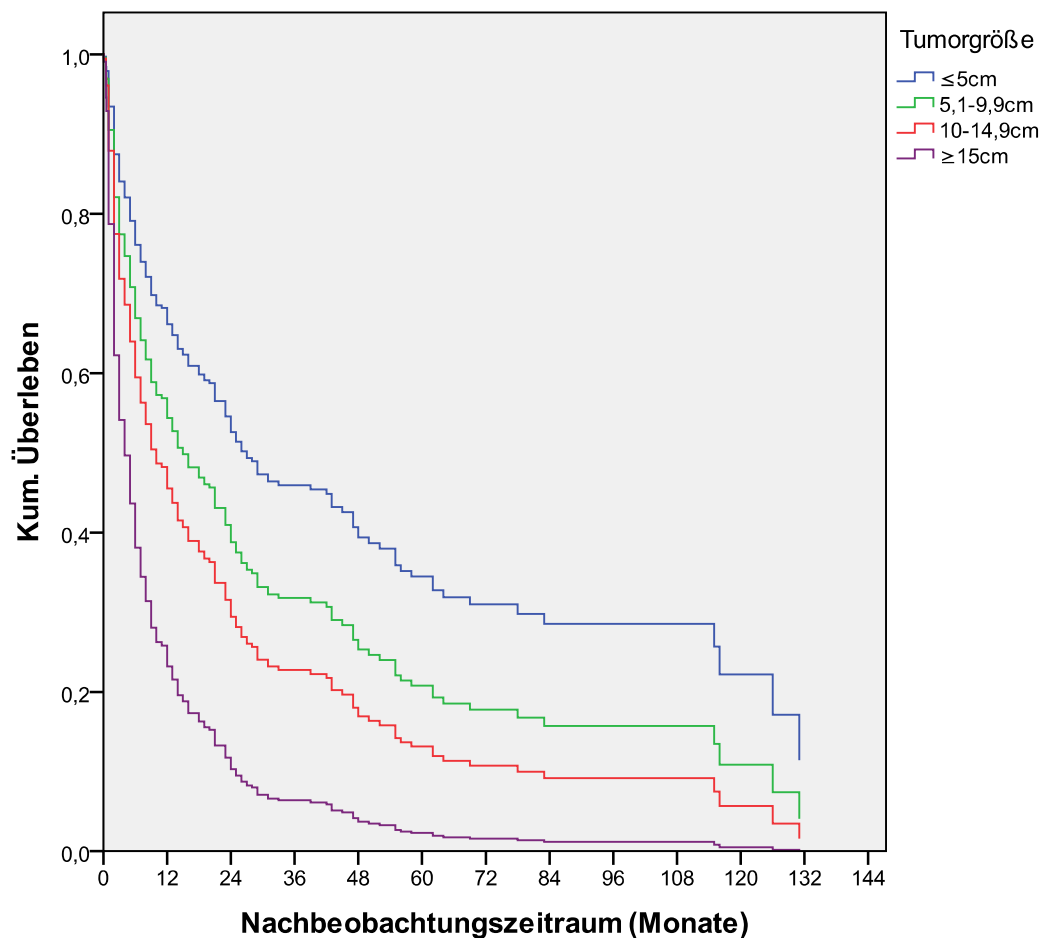


Abb. 3.4.2.b: Prozentuale Verteilung nach maximalem Tumordurchmesser bei ED: ≤5cm 43,8%, 5,1-9,9cm 30,8%, 10-14,9cm 15,6%, ≥15cm 3,9%, unbekannt 5,9% ($n_{\text{gesamt}} = 308$)

In die Berechnung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression** untergliedert nach Maximaldurchmesser des größten Tumors bei ED, gingen 275 Ereignisse ein. Bei der Berechnung von **Median und Mittelwert** wurden 289 Daten einbezogen.



61

| Tumorgröße (cm) | | | | | |
|-----------------------|--|--------|------------|---------|------------|
| Überleben (Monate) | | ≤5 | 5,1-9,9 | 10-14,9 | ≥15 |
| | | Median | Mittelwert | Median | Mittelwert |
| | | 23 | 30,9 | 12 | 23,1 |
| | | 8 | 21,5 | 3 | 8,7 |

Abb. 3.4.2.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 275 Patienten unterteilt nach Tumorgröße: Es zeigt sich ein deutlich längeres mittleres kumulatives Überleben der Patienten mit kleinerem Maximaldurchmesser des HCCs bei ED ($n_{\text{Median/Mittelwert}} = 289$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war **hochsignifikant** ($p=0,000$).

| Tumordurchmesser | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|--------------------|--------------|-------------|--------|
| $\geq 15\text{cm}$ | 1 | | 0,000 |
| 10-14,9cm | 0,539 | 0,275-1,055 | 0,071 |
| 5,1-9,9cm | 0,417 | 0,219-0,792 | 0,008 |
| $\leq 5\text{cm}$ | 0,283 | 0,149-0,536 | 0,000 |

Abb. 3.4.2.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich des Maximaldurchmessers des HCCs; CI: Konfidenzintervall

3.4.3. ASZITES

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die zahlenmäßige und prozentuale Verteilung der Patienten mit und ohne Aszites in den Untergruppen:

| Gruppe | Aszites | | | n |
|----------|---------|----|-----------|-----|
| | nein | ja | unbekannt | |
| 1 | 49 | 15 | 0 | 64 |
| 2 | 12 | 23 | 1 | 36 |
| 3 | 78 | 21 | 1 | 100 |
| 4 | 58 | 7 | 1 | 66 |
| 5 | 4 | 3 | 0 | 7 |
| 6 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| 7 | 24 | 7 | 1 | 32 |
| Σ | 227 | 77 | 4 | 308 |

Abb. 3.4.3.a: Vorkommen von Aszites bei ED innerhalb der Untergruppen (n= Anzahl, $n_{\text{gesamt}} = 308$)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

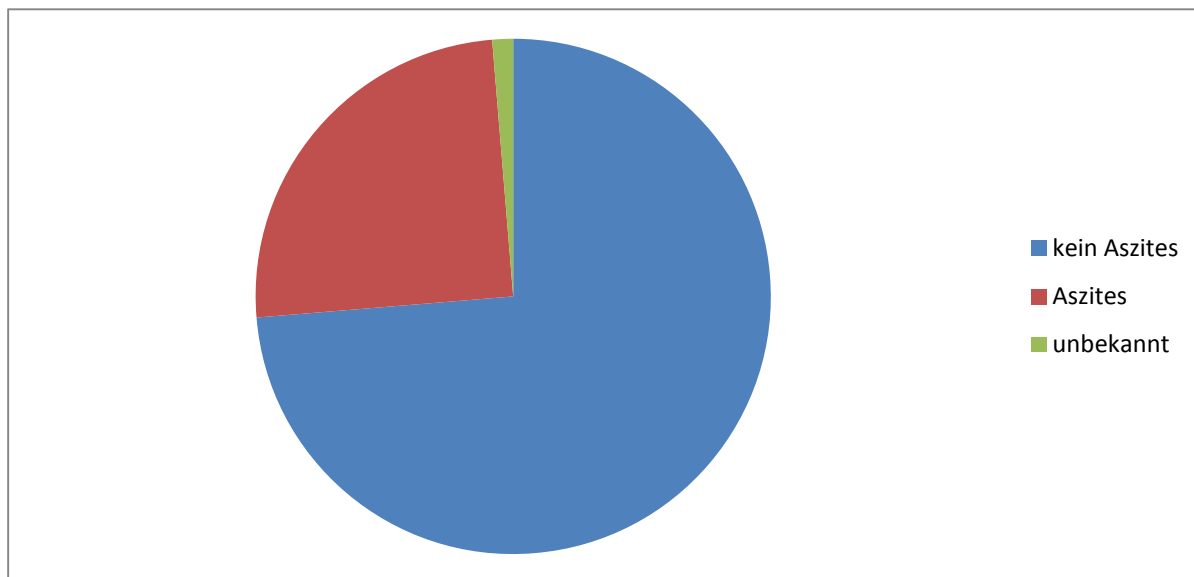
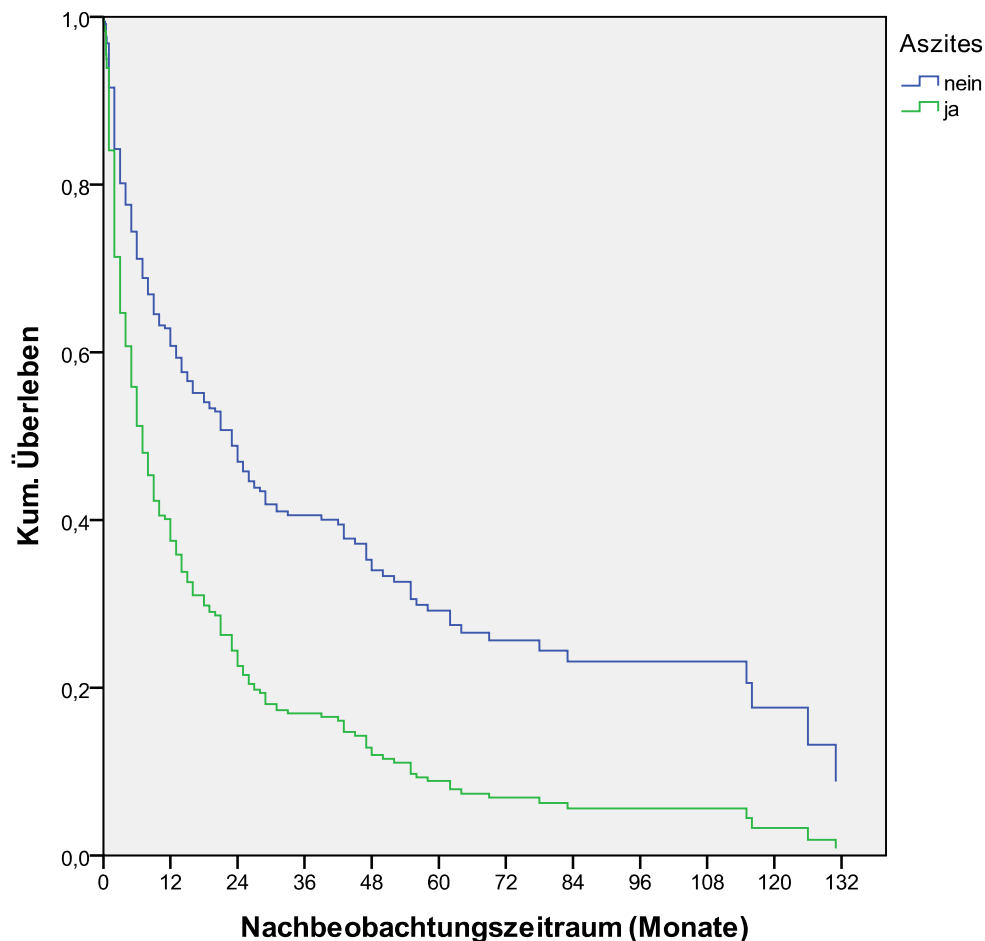


Abb. 3.4.3.b: Darstellung nach Vorhandensein von Aszites bei ED: kein Aszites 73,7%, Aszites 25%, unbekannt 1,3% ($n_{\text{gesamt}} = 308$)

In die Erstellung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression** unterteilt nach dem Vorhandensein von Aszites bei ED, flossen 285 Werte ein. 23 Patienten wurden aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt. In die Berechnung von **Median und Mittelwerten** gingen 303 Datensätze ein.



| Überleben (Monate) | Aszites | |
|-----------------------|---------|------|
| | ja | nein |
| Median | 3 | 20 |
| Mittelwert | 13,4 | 29,0 |

Abb. 3.4.3.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 285 Patienten unterteilt nach Vorhandensein von Aszites bei der ED: Patienten ohne Aszites überleben im Median 19,5 Monate, Patienten mit Aszites lediglich 3 Monaten im Median ($n_{\text{Median/Mittelwert}} = 303$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war **hochsignifikant** ($p=0,000$).

| Aszites | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|---------|--------------|-------------|--------|
| ja | 1 | | |
| nein | 0,508 | 0,373-0,692 | 0,000 |

Abb. 3.4.3.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich des Vorhandenseins von Aszites; CI: Konfidenzintervall

3.4.4. PFORTADERTHROMBOSE (PAT)

Das Verhältnis der Patienten, die bei ED des HCCs an einer PAT litten, im Vergleich zu denjenigen ohne PAT geben die folgenden beiden Abbildungen wieder:

| Gruppe | Pfortaderthrombose | | n |
|----------|--------------------|-----------|------------|
| | nein | ja | |
| 1 | 49 | 15 | 64 |
| 2 | 21 | 15 | 36 |
| 3 | 76 | 24 | 100 |
| 4 | 58 | 8 | 66 |
| 5 | 6 | 1 | 7 |
| 6 | 1 | 2 | 3 |
| 7 | 25 | 7 | 32 |
| Σ | 236 | 72 | 308 |

Abb. 3.4.4.a: Darstellung des Vorhandenseins einer PAT innerhalb der verschiedenen Untergruppen (n= Anzahl, **n_{gesamt} = 308**)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

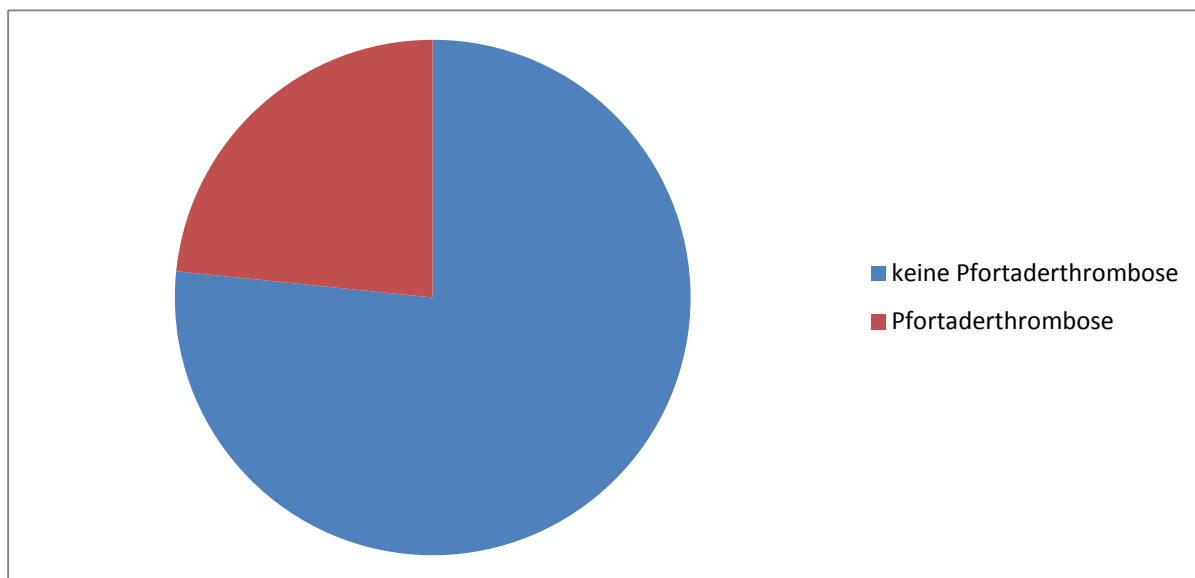
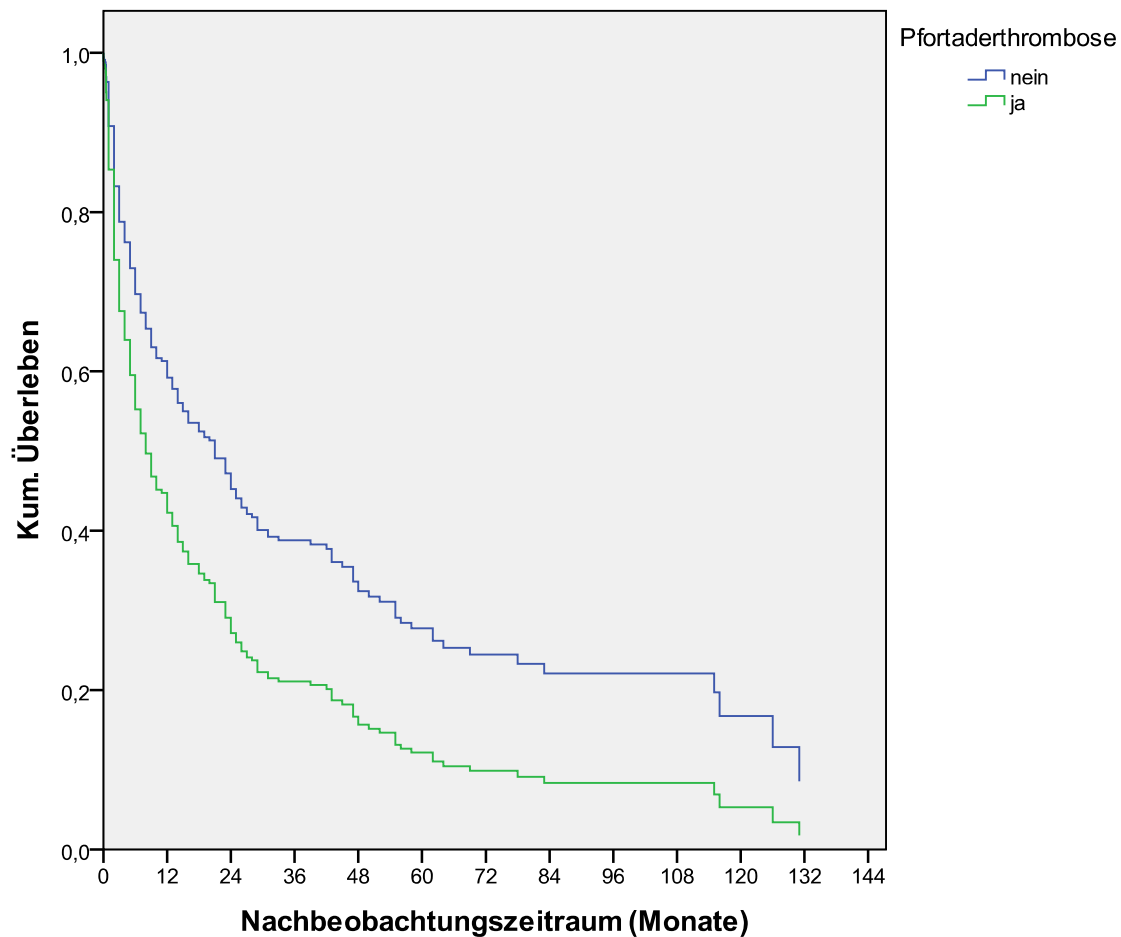


Abb. 3.4.4.b: Vorhandensein einer PAT bei ED in Prozent: Patienten mit Thrombose 23,4%, Patienten ohne Thrombose 76,6% (n_{gesamt} = 308)

Die Berechnung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression** unterteilt nach dem Vorhandensein bzw. Fehlen einer PAT wurde mit Hilfe von 288 Werten durchgeführt. Für die Berechnung der **Mediane und Mittelwerte** wurden 307 Daten herangezogen.



| Überleben (Monate) | PAT | |
|-----------------------|------|------|
| | ja | nein |
| Median | 6 | 17 |
| Mittelwert | 16,0 | 27,4 |

Abb. 3.4.4.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 288 Patienten unterteilt nach Vorhandensein einer PAT: Patienten ohne PAT haben ein signifikant besseres kumulatives Überleben (Median 17 Monate) als Patienten mit PAT (6 Monate; $n_{\text{Median/Mittelwert}} = 307$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war **hochsignifikant** ($p=0,002$).

| Pfortaderthrombose | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|--------------------|--------------|-------------|--------|
| ja | 1 | | |
| nein | 0,608 | 0,444-0,832 | 0,002 |

Abb. 3.4.4.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich des Vorhandenseins einer Pfortaderthrombose; CI: Konfidenzintervall

3.4.5. LEBERZIRRHOSE

Die genaue zahlenmäßige und prozentuale Verteilung der Patienten mit und ohne Zirrhose und derjenigen Patienten, bei denen dieser Parameter nicht bestimmt worden war, geben die beiden folgenden Abbildungen wieder:

| Gruppe | Leberzirrhose | | | n |
|----------|---------------|-----|-----------|-----|
| | nein | ja | unbekannt | |
| 1 | 6 | 58 | 0 | 64 |
| 2 | 0 | 35 | 1 | 36 |
| 3 | 30 | 70 | 0 | 100 |
| 4 | 17 | 48 | 1 | 66 |
| 5 | 0 | 7 | 0 | 7 |
| 6 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| 7 | 7 | 25 | 0 | 32 |
| Σ | 61 | 245 | 2 | 308 |

Abb. 3.4.5.a: Verteilung der Patientenzahlen nach Vorhandensein einer Leberzirrhose bei ED (n= Anzahl, $n_{\text{gesamt}}=308$)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

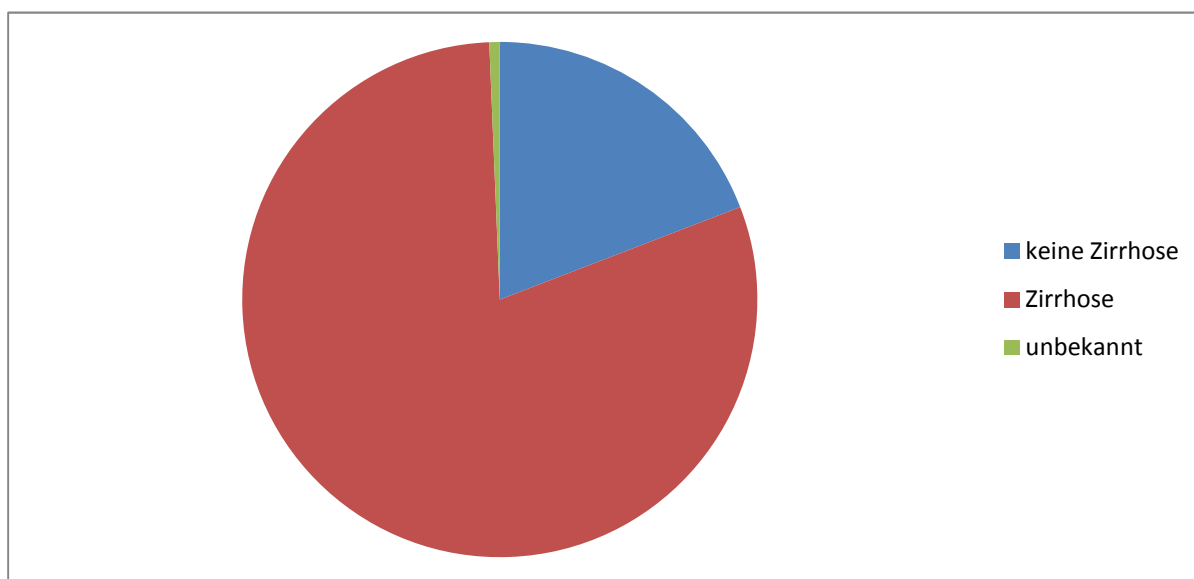
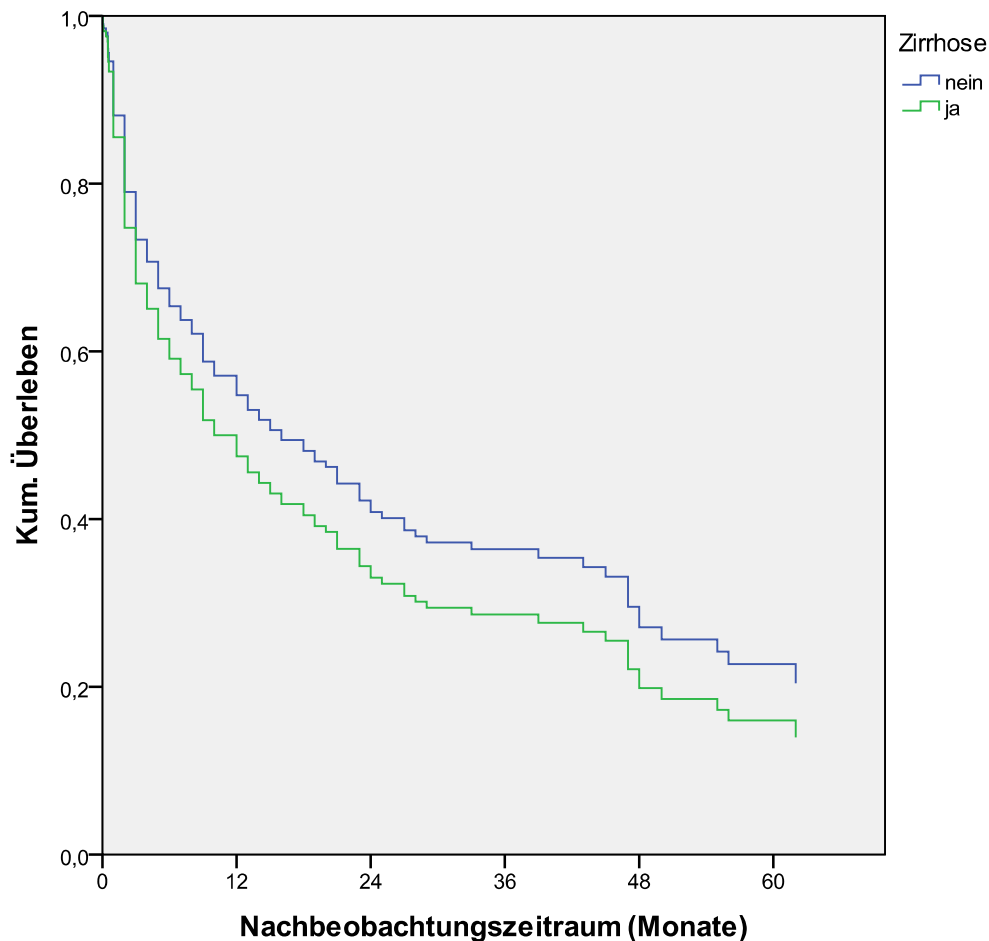


Abb. 3.4.5.b: Darstellung der Verteilung nach Vorhandensein einer Leberzirrhose bei ED: keine Zirrhose 19,2%, Zirrhose 80,2%, unbekannt 0,6% ($n_{\text{gesamt}} = 308$)

In die Berechnung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression** aufgeteilt nach Vorhandensein bzw. Fehlen einer Leberzirrhose, flossen 177 Datensätze ein. Die beiden Patienten deren Zirrhose-Status nicht bekannt war, wurden in die Darstellung nicht aufgenommen. 196 Datensätze gingen in die Berechnung der **Mediane und Mittelwerte** ein.



70

| Überleben (Monate) | Zirrhose | |
|-----------------------|----------|------|
| | ja | nein |
| Median | 6 | 19 |
| Mittelwert | 15,1 | 25,6 |

Abb. 3.4.5.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 177 Patienten unterteilt nach Vorhandensein einer Leberzirrhose: Es zeigt sich ein längeres kumulatives Überleben der Patienten ohne Zirrhose zum Zeitpunkt der ED ($n_{\text{Median/Mittelwert}} = 196$)

Der **Omnibus-Test** der Modellkoeffizienten war jedoch **nicht signifikant** ($p=0,250$).

| Leberzirrhose | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|---------------|--------------|-------------|--------|
| ja | 1 | | |
| nein | 0,808 | 0,562-1,163 | 0,251 |

Abb. 3.4.5.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich des Vorliegens einer Leberzirrhose; CI: Konfidenzintervall

3.5. AUSWERTUNG DER LABORPARAMETER

3.5.1. ALPHAFETOPROTEIN (AFP)

Die folgenden Abbildungen geben die Verteilung der Höhe des AFP-Werts in den Untergruppen prozentual und gesamt wieder. Bei der kategorialen Analyse wurden zum Zweck einer vergleichenden Darstellbarkeit nicht Absolutwerte verwendet, sondern es erfolgte eine Gruppenbildung nach Personen deren Werte oberhalb bzw. unterhalb von 20ng/ml lagen. Bei 38 Patienten war in den Unterlagen von einem negativen oder normalen AFP-Wert die Rede. Diese wurden der Gruppe <20ng/ml zugeordnet.

Bei der Auswertung als stetige Variable wurden die Absolutwerte des AFP verwendet. Bei den Patienten mit negativem/ normalem AFP-Wert wurde dieser zur besseren Auswertbarkeit als 1ng/ml definiert.

| Gruppe | AFP-Wert (ng/ml) | | | n |
|--------|------------------|-----|-----------|-----|
| | <20 | ≥20 | unbekannt | |
| 1 | 26 | 34 | 4 | 64 |
| 2 | 9 | 23 | 4 | 36 |
| 3 | 31 | 52 | 17 | 100 |
| 4 | 32 | 26 | 8 | 66 |
| 5 | 4 | 0 | 3 | 7 |
| 6 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| 7 | 12 | 13 | 7 | 32 |
| Σ | 115 | 150 | 43 | 308 |

Abb. 3.5.1.a: Verteilung nach Höhe des AFP-Wertes bei ED (n= Anzahl, **n_{gesamt} = 308**)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

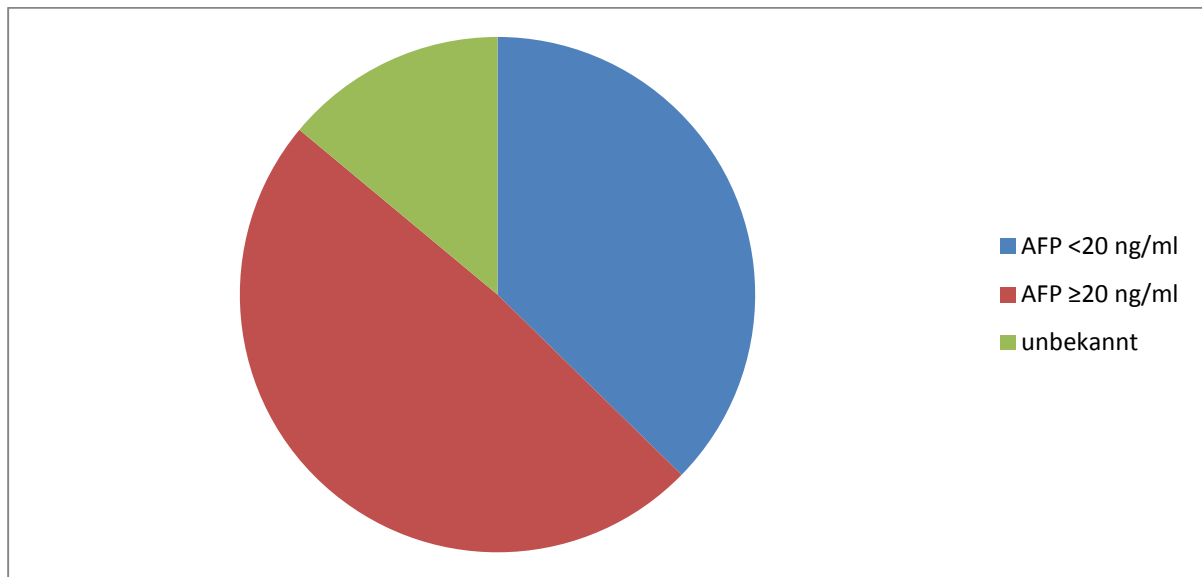
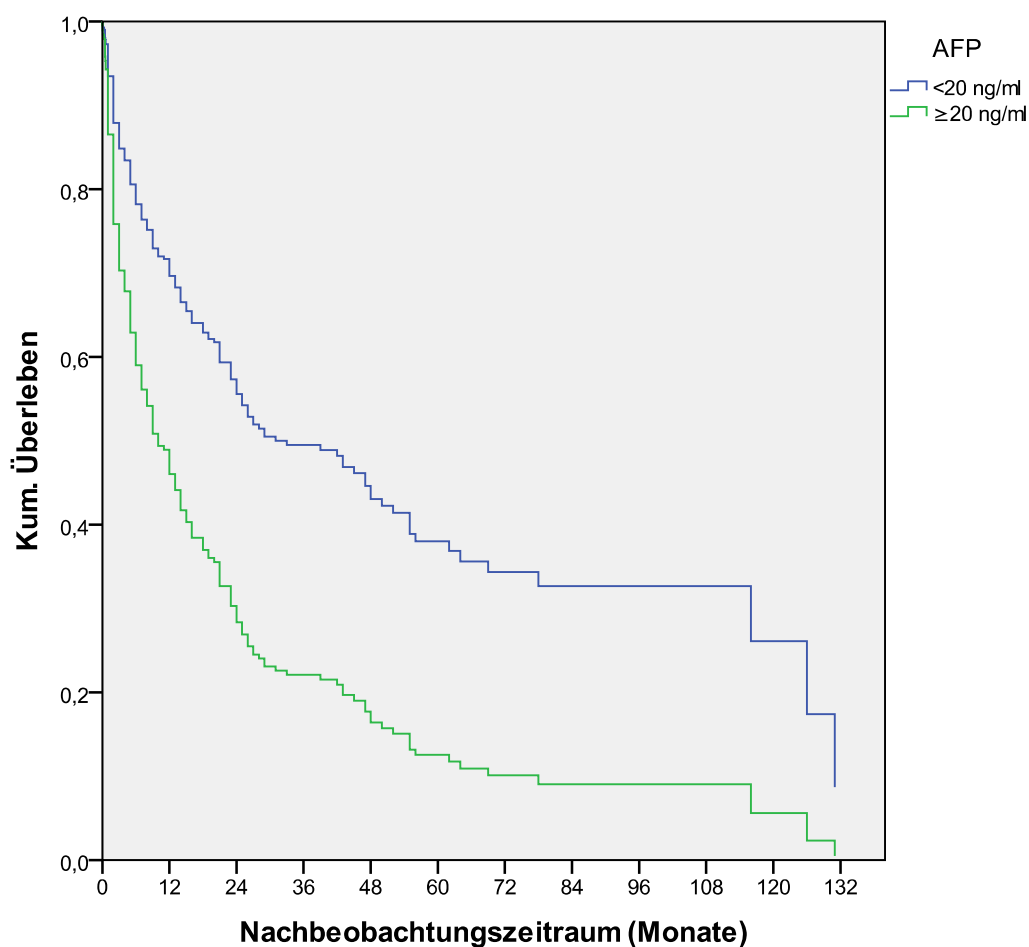


Abb. 3.5.1.b: Prozentuale Verteilung nach Höhe des AFP-Wertes bei ED: Bei 37,3% der Patienten liegt der AFP-Wert bei ED <20 ng/ml, bei 48,7% ≥20 ng/ml, bei 14% ist er unbekannt ($n_{\text{gesamt}} = 308$)

In die Berechnung der Überlebensfunktion nach der **Cox-Regression** untergliedert nach Höhe des AFP-Wertes bei ED, gingen 250 Datensätze ein. Bei der Berechnung der **Mediane und Mittelwerte** wurden 265 Werte berücksichtigt.



| Überleben (Monate) | AFP (ng/ml) | |
|-----------------------|-------------|------|
| | <20 | ≥20 |
| Median | 25 | 9 |
| Mittelwert | 33,4 | 16,9 |

Abb. 3.5.1.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 250 Patienten unterteilt nach Höhe des AFP-Wertes bei ED: Es zeigt sich ein längeres kumulatives Überleben der Patienten mit niedrigeren AFP-Werten bei ED (25 vs. 9 Monate im Median; $n_{\text{Median/Mittelwert}} = 265$)

Der **Omnibus-Test** ergab mit $p=0,000$ ein **hochsignifikantes** Ergebnis.

| AFP | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|-----------------|--------------|-------------|--------|
| ≥ 20 ng/ml | 1 | | |
| < 20 ng/ml | 0,466 | 0,341-0,637 | 0,000 |

Abb. 3.5.1.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich der Höhe des AFP-Wertes (als **kategoriale** Variable); CI: Konfidenzintervall

| | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|-----|--------------|-------------|--------|
| AFP | 1,000 | 1,000-1,000 | 0,000 |

Abb. 3.5.1.e: Darstellung des Ergebnisses der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich der Höhe des AFP-Wertes (als **stetige** Variable); CI: Konfidenzintervall

3.5.2. Quick

Nachfolgend wird die Verteilung der Höhe des Quick-Werts in den Untergruppen prozentual und gesamt dargestellt. Es erfolgte zur besseren Auswertbarkeit eine Gruppenbildung nach Personen deren Werte oberhalb bzw. unterhalb von 70% lagen. Als klinisch normal werden Werte zwischen 70-130% angesehen. Wenn in den Unterlagen ein normaler Quick dokumentiert worden war, was bei 95 Patienten zutreffend war, wurde dieser folglich der Gruppe $\geq 70\%$ zugeordnet. Der Median aller Werte lag bei 63%, der Mittelwert bei 65,2%. In diese Berechnungen gingen allerdings nur Absolutwerte ein. Angaben wie „Quick normal/erhöht/erniedrigt“ waren zu ungenau und wurden nicht einbezogen.

| Gruppe | Quick | | | n |
|----------|-------|-------------|-----------|-----|
| | <70% | $\geq 70\%$ | unbekannt | |
| 1 | 17 | 40 | 7 | 64 |
| 2 | 18 | 10 | 8 | 36 |
| 3 | 14 | 49 | 37 | 100 |
| 4 | 7 | 33 | 26 | 66 |
| 5 | 1 | 2 | 4 | 7 |
| 6 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| 7 | 2 | 20 | 10 | 32 |
| Σ | 59 | 157 | 92 | 308 |

Abb. 3.5.2.a: Verteilung nach Höhe des Quick-Wertes bei ED (n= Anzahl, **n_{gesamt} = 308**)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

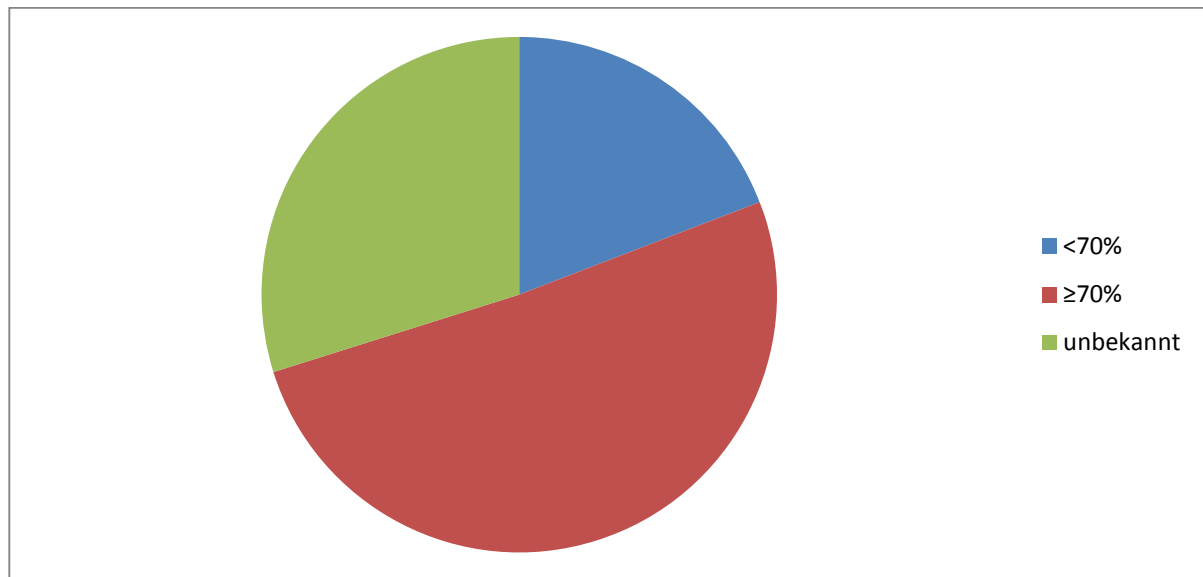
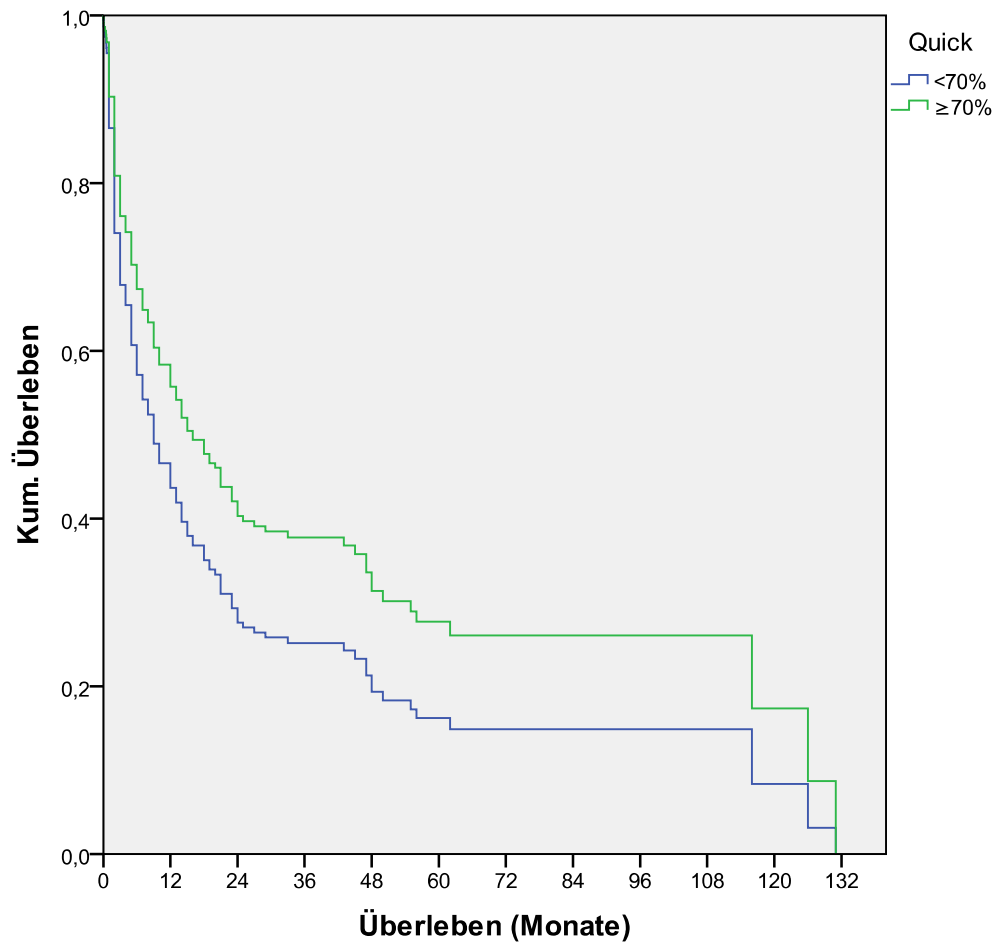


Abb. 3.5.2.b: Prozentuale Verteilung nach Höhe des Quick-Wertes bei ED: Bei 19,2% der Patienten lag der Quick-Wert <70% , bei 51% ≥70%, bei 29,8% war er unbekannt ($n_{\text{gesamt}} = 308$)

In die Berechnung nach der **Cox-Regression** gingen 198 Werte, in die der **Median- und Mittelwerte** 215 Werte ein. Sie stellen sich folgendermaßen dar:



| Quick (%) Überleben (Monate) | | |
|------------------------------------|------|------|
| | <70 | ≥70 |
| Median | 5 | 14 |
| Mittelwert | 14,8 | 23,9 |

Abb. 3.5.2.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 198 Patienten unterteilt nach Höhe des Quick-Wertes bei ED: Es zeigt sich ein längeres kumulatives Überleben der Patienten mit einem Quick ≥70% bei ED (14 vs. 5 Monate; $n_{\text{Median/Mittelwert}} = 215$)

Der **Omnibus-Test** ergab mit $p=0,073$ jedoch **kein signifikantes** Ergebnis.

| Quick | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|-------------|--------------|-------------|--------|
| $\geq 70\%$ | 1 | | |
| $< 70\%$ | 1,417 | 0,966-2,078 | 0,074 |

Abb. 3.5.2.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich der Höhe des Quick-Wertes; CI: Konfidenzintervall

3.5.3. GESAMTBILIRUBIN

Nachfolgend wird die Höhe des Gesamtbilirubins bei ED genauer analysiert. Die Verteilung der Patienten mit eindeutig erhöhtem ($\geq 2\text{mg/dl}$) bzw. normwertigem Bilirubin ($< 2\text{mg/dl}$) in den Untergruppen gibt die folgende Abbildung wieder. Das Bilirubin lag im Median bei $1,6\text{mg/dl}$ und im Mittel bei $3,0\text{mg/dl}$. In diese Berechnung gingen nur Absolutwerte ein. Angaben wie „Bilirubin erhöht/normal/erniedrigt“ wurden ausgenommen.

Bei der Auswertung des Bilirubins als kategoriale Variabel, wurde bei den Fällen ($n=61$), bei denen nur „normal“ vermerkt war, ein Wert von $1,0\text{mg/dl}$ angenommen.

| Gruppe | Bilirubin _{gesamt} | | | n |
|----------|-----------------------------|----------------------|-----------|-----|
| | $< 2\text{mg/dl}$ | $\geq 2\text{mg/dl}$ | unbekannt | |
| 1 | 50 | 12 | 2 | 64 |
| 2 | 11 | 18 | 7 | 36 |
| 3 | 52 | 19 | 29 | 100 |
| 4 | 35 | 6 | 25 | 66 |
| 5 | 1 | 2 | 4 | 7 |
| 6 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| 7 | 19 | 3 | 10 | 32 |
| Σ | 170 | 61 | 77 | 308 |

Abb. 3.5.3.a: Verteilung nach Höhe des Gesamtbilirubins bei ED

(n = Anzahl, $n_{\text{gesamt}} = 308$)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

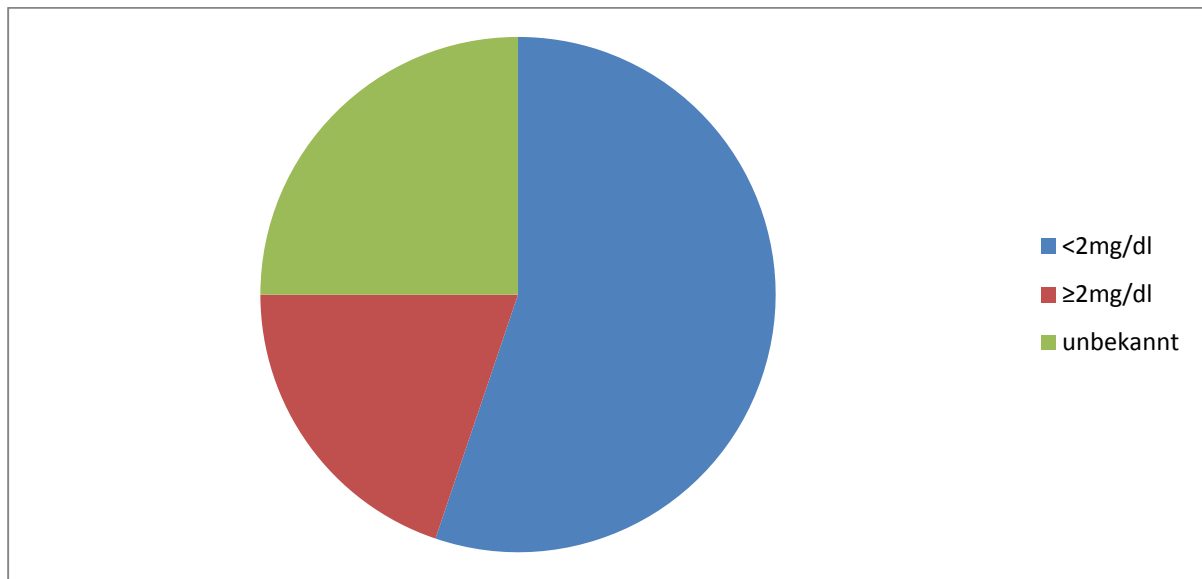
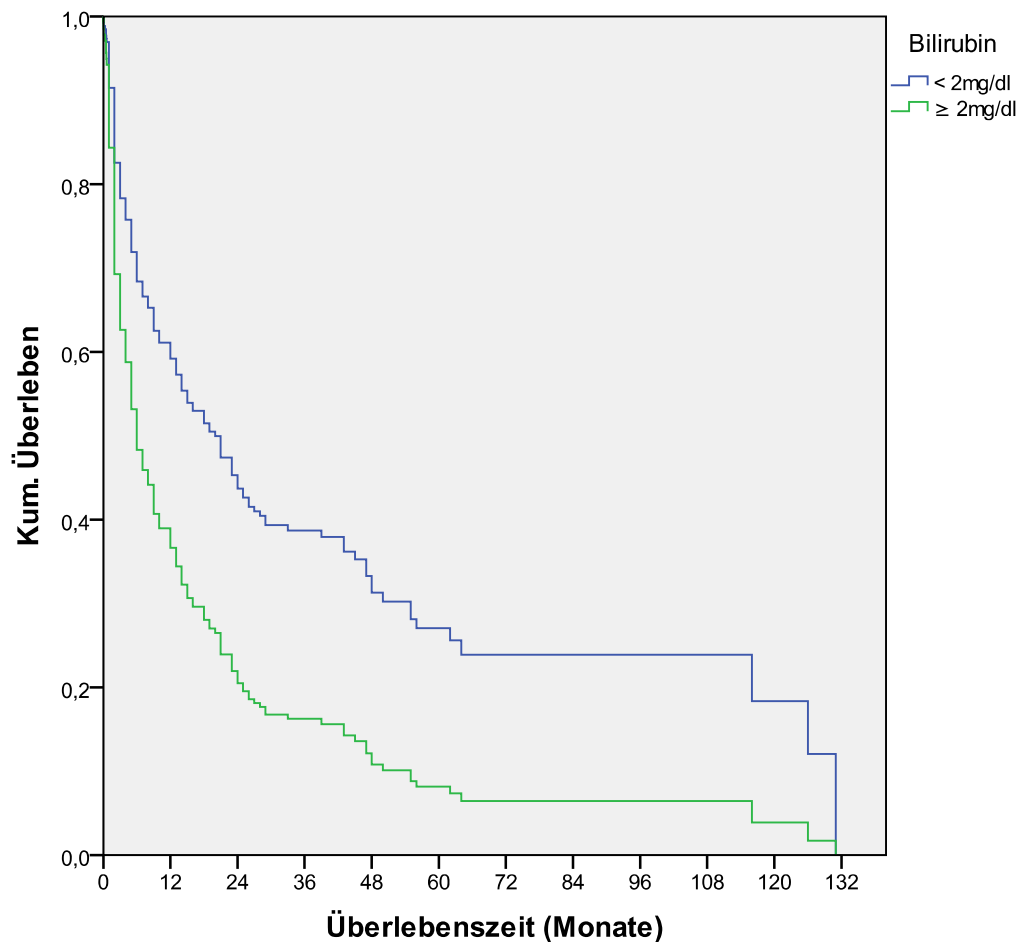


Abb. 3.5.3.b: Prozentuale Verteilung nach Höhe des Gesamtbilirubins bei ED: Bei 55,2% der Patienten lag das Bilirubin <2mg/dl, bei 19,8% ≥2mg/dl, bei 25% war die Höhe unbekannt ($n_{\text{gesamt}} = 308$)

In die Auswertung nach der **Cox-Regression** gingen 214 Werte ein. Für die Berechnung von **Mittelwerten und Medianen** wurden 231 Datensätze herangezogen. Es zeigen sich folgende Ergebnisse:



| Überleben (Monate) | Bilirubin (mg/dl) | |
|-----------------------|-------------------|------|
| | <2 | ≥2 |
| Median | 16 | 3 |
| Mittelwert | 23,8 | 14,5 |

Abb. 3.5.3.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 214 Patienten unterteilt nach Höhe des Gesamtbilirubins bei ED: Es zeigt sich, dass Patienten mit einem Bilirubin <2mg/dl bei ED im Median ziemlich genau ein Jahr länger leben als Betroffene mit erhöhtem Bilirubin ≥2mg/dl (15,5 vs. 3 Monate; $n_{\text{Median/Mittelwert}} = 231$)

Der **Omnibus-Test** ergab mit $p=0,000$ ein **hochsignifikantes** Ergebnis.

| Bilirubin | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|----------------------|--------------|-------------|--------|
| $\geq 2\text{mg/dl}$ | 1 | | |
| $< 2\text{mg/dl}$ | 0,522 | 0,369-0,739 | 0,000 |

Abb. 3.5.3.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich der Höhe des Bilirubins (als **kategoriale** Variable); CI: Konfidenzintervall

| n | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|-------------------|--------------|-------------|--------|
| Bilirubin (mg/dl) | 1,004 | 1,002-1,007 | 0,000 |

Abb. 3.5.3.e: Darstellung des Ergebnisses der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich der Höhe des Bilirubins (als **stetige** Variable); CI: Konfidenzintervall

3.5.4. ALKALISCHE PHOSPHATASE (AP)

Abschließend wird die Höhe der AP bei ED genauer untersucht. Die Normwerte liegen für Männer bei 40-130 IU/l und für Frauen bei 35-105 IU/l. Der Median im vorliegenden Kollektiv lag bei 170 IU/l, der Mittelwert bei 260,8 IU/l bei ED. In diese Berechnung gingen nur Absolutwerte ein. Angaben wie „AP erhöht/normal/erniedrigt“ wurden nicht berücksichtigt. Als Cut-off-Werte für die kategoriale Analyse wurde einerseits der klinische Grenzwert 130 IU/l definiert und zum anderen (nach eingehender Literaturrecherche) der Wert 200 IU/l.

Bei der Analyse des AP als stetige Variabel wurden für die Fälle (n=47) bei denen nur ein „normaler“ Wert vermerkt war, ein Absolutwert von 45IU/l. Dieser fällt sowohl bei weiblichen, als auch bei männlichen Patienten in den Normbereich.

| Gruppe | Alkalische Phosphatase (IU/l) | | | | n |
|----------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | <130 | 130-200 | >200 | unbekannt | |
| 1 | 39 | 3 | 18 | 4 | 64 |
| 2 | 11 | 7 | 11 | 7 | 36 |
| 3 | 10 | 21 | 46 | 23 | 100 |
| 4 | 17 | 18 | 6 | 25 | 66 |
| 5 | 1 | 0 | 2 | 4 | 7 |
| 6 | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 |
| 7 | 10 | 7 | 6 | 9 | 32 |
| Σ | 89 | 56 | 91 | 72 | 308 |

Abb. 3.5.4.a: Verteilung nach Höhe des Gesamtbilirubins bei ED

(n= Anzahl, **n_{gesamt} = 308**)

Gruppe 1: Surveillance, **2:** dekompenzierte Zirrhose, **3:** AZ-Verschlechterung, **4:** Zufallsbefund, **5:** Diagnose im Explantat, **6:** extrahepatische Tumormanifestation, **7:** unbekannt

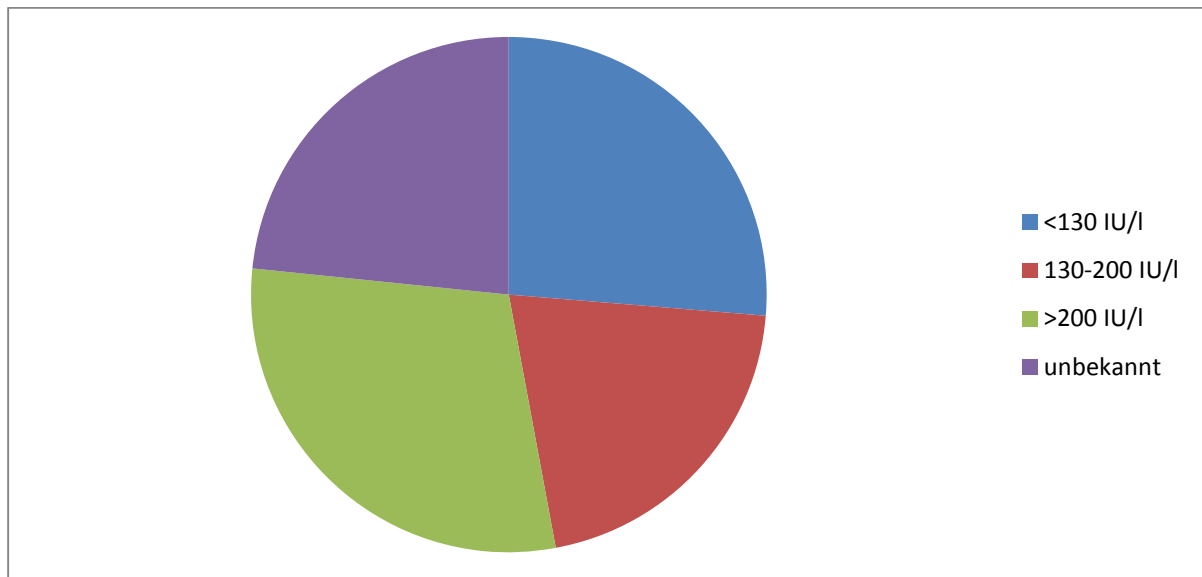
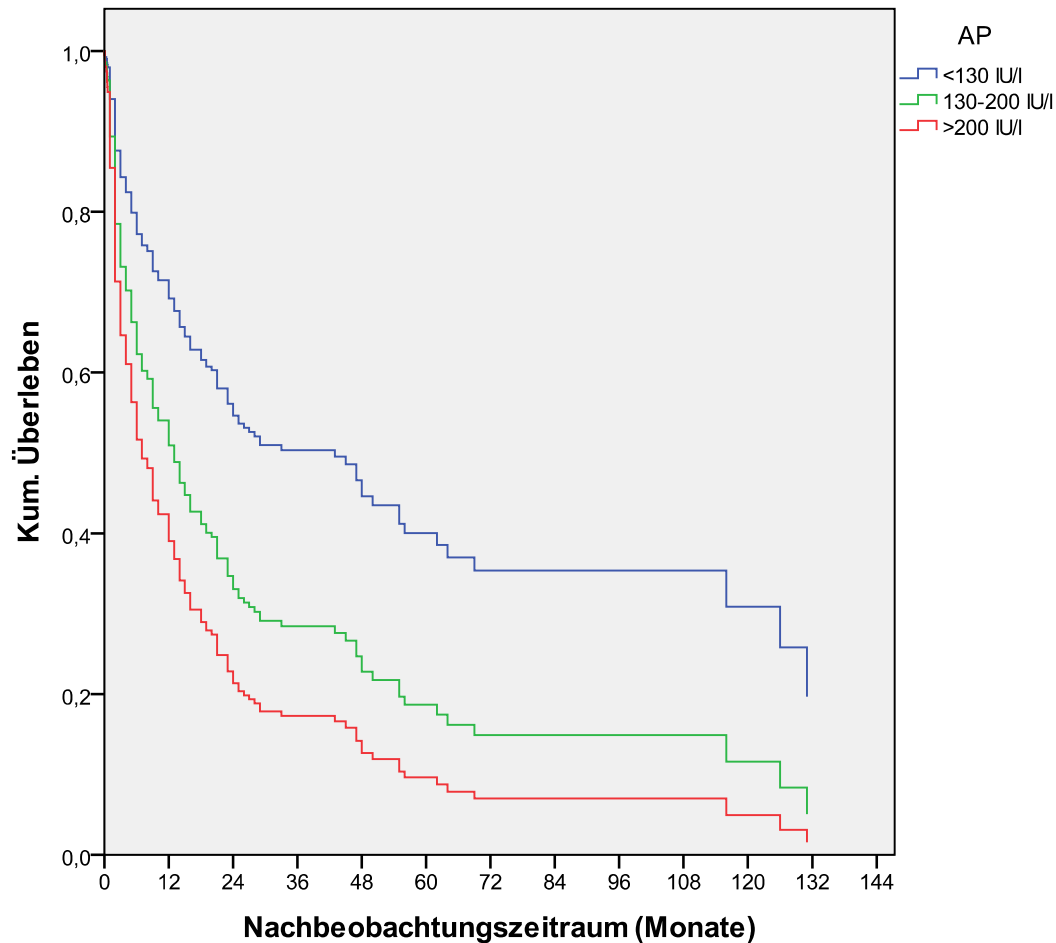


Abb. 3.5.4.b: Prozentuale Verteilung nach Höhe der AP bei ED: Bei 28,9% der Patienten lag die AP <130 IU/l, bei 18,18% zwischen 130-200 IU/l, bei 29,5% >200 IU/l und bei 23,4% war die Höhe unbekannt ($n_{\text{gesamt}} = 308$)

In die Auswertung nach der **Cox-Regression** gingen 221 Werte ein. Für die Berechnung von **Mittelwerten und Medianen** wurden 231 Datensätze herangezogen. Es zeigen sich folgende Ergebnisse:



86

| Alkalische Phosphatase (IU/l) | | | |
|----------------------------------|------|---------|------|
| | <130 | 130-200 | >200 |
| Überleben (Monate) | | | |
| Median | 21 | 15 | 5 |
| Mittelwert | 29,1 | 19,1 | 15,9 |

Abb. 3.5.4.c: Überlebensfunktion nach der Cox-Regression von 221 Patienten unterteilt nach Höhe AP bei ED: Es zeigt sich ein längeres kumulatives Überleben der Patienten mit einem AP <130IU/l (Median 21 Monate); Patienten mit AP-Werten >200 IU/l überleben im Median 5 Monate ($n_{\text{Median/Mittelwert}} = 236$)

Der **Omnibus-Test** ergab mit $p=0,000$ ein **hochsignifikantes** Ergebnis.

| Alkalische Phosphatase | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|------------------------|--------------|-------------|--------|
| >200 IU/l | 1 | | 0,000 |
| 130-200 IU/l | 0,717 | 0,487-1,055 | 0,092 |
| <130 IU/l | 0,391 | 0,268-0,571 | 0,000 |

Abb. 3.5.4.d: Darstellung der Ergebnisse der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich der Höhe der Alkalischen Phosphatase (als **kategoriale** Variable); CI: Konfidenzintervall

| | Hazard ratio | 95%-CI | p-Wert |
|-------------------------------|--------------|-------------|--------|
| Alkalische Phosphatase (IU/l) | 1,001 | 1,001-1,002 | 0,000 |

Abb. 3.5.4.e: Darstellung des Ergebnisses der univariaten Analyse nach dem Cox-Regression-Modell bezüglich der Höhe der Alkalischen Phosphatase (als **stetige** Variable); CI: Konfidenzintervall

4. ERGEBNISSE DER MULTIVARIATEN ANALYSE

Bei der multivariaten Analyse wurde die binäre logistische Regression mit der Methode „Rückwärts Schrittweise“ für all jene Variablen angewendet, die in der univariaten Analyse $p < 0,1$ gezeigt hatten. Dies traf auf folgende Parameter zu:

| Variable | p-Wert | |
|------------------------|--------|---|
| Art der ED | 0,000 | x |
| Primärtherapie | 0,000 | x |
| Child-Stadium | 0,015 | x |
| Okuda-Stadium | 0,000 | |
| CLIP-Score | 0,000 | |
| BCLC-Stadium | 0,000 | |
| Anzahl der Herde | 0,000 | x |
| Maximaldurchmesser | 0,000 | x |
| Aszites | 0,000 | |
| Pfortaderthrombose | 0,002 | |
| AFP | 0,000 | x |
| Quick | 0,073 | |
| Bilirubin | 0,000 | x |
| Alkalische Phosphatase | 0,000 | x |

Abb.4.1.: Variablen mit $p < 0,1$ in der univariaten Analyse;
x.: Einschluss in die multivariate Analyse

Die Variabel „Alter“ ($p=0,333$) wurde aus Plausibilitätsgründen eingeschlossen. Die Parameter „Aszites“ und „Quick“ wurden nicht separat ausgewertet, da sie indirekt über das Child-Pugh-Stadium analysiert wurden und Doppelungen vermieden werden sollten. Da sich die analysierten Stadieneinteilungen dahingehend überschneiden, dass ähnliche Parameter in ihre Bestimmung einfließen, wurde die Analyse auf das Child-Pugh-Stadium beschränkt, um (indirekte) Mehrfachauswertungen zu umgehen. Die Entscheidung fiel auf das Child-Pugh-Stadium, da dies im klinischen Alltag am weitesten verbreitet ist und in unseren Daten am besten dokumentiert war.

Bei der angewandten Methode (Rückwärts schrittweise) werden in sechs Schritten Variablen nach ihrer Signifikanz aus der Berechnung ausgeschlossen, so dass nur die signifikanten Parameter verblieben. Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar:

| Kategorie | Hazard ratio | 95%-CI | p-value |
|---------------------------|--------------|-------------|---------|
| Primärtherapie | | | |
| BSC | 1 | | 0,000 |
| TACE | 0,191 | 0,097-0,374 | 0,000 |
| Resektion | 0,143 | 0,065-0,316 | 0,000 |
| RFTA | 0,061 | 0,012-0,296 | 0,001 |
| PEI | 0,037 | 0,004-0,310 | 0,002 |
| Systemische Therapie | 0,553 | 0,305-1,003 | 0,051 |
| LTX | 0,028 | 0,003-0,247 | 0,001 |
| Child-Pugh-Stadium | | | |
| C | 1 | | 0,003 |
| B | 0,298 | 0,142-0,626 | 0,001 |
| A | 0,294 | 0,150-0,574 | 0,000 |
| Keine Zirrhose | 0,339 | 0,155-0,743 | 0,007 |
| Tumorzahl | | | |
| diffus | 1 | | 0,008 |
| 1 | 0,463 | 0,243-0,883 | 0,019 |
| 2 | 0,327 | 0,147-0,727 | 0,006 |
| ≥3 | 0,395 | 0,216-0,720 | 0,002 |
| AP | 1,002 | 1,001-1,002 | 0,000 |

Abb.4.2.: Darstellung der Ergebnisse der multivariaten Analysen nach dem Cox-Regression-Modell; CI: Konfidenzintervall; einbezogen wurden die Variablen, die in der univariaten Analyse Werte von $p<0,1$ aufwiesen

5. DISKUSSION

Im Folgenden werden das Studiendesign, Material und Methoden, sowie die Ergebnisse dieser Arbeit genauer dargelegt.

5.1. MATERIAL UND METHODEN

Der retrospektive Charakter der Studie führt hinsichtlich der klinischen Parameter und anamnestischen Angaben zu verschiedenen Einschränkungen.

Ein Nachteil ist, dass für die anamnestische Erhebung der Daten keine einheitlichen Fragebögen verwendet wurden, weswegen vor allem wichtige Angaben bezüglich der Symptome fehlen, die zur Erstdiagnose des HCCs geführt haben. Aufgrund der Tatsache, dass sich der Studienzeitraum über 18 Jahre (1993-2011) erstreckt und viele Patienten bereits verstorben sind, war es auch nicht möglich lückenhafte Daten zu vervollständigen. Hierdurch erklärt sich, dass bei der Bildung der Untergruppen nach Art der Erstdiagnose eine Gruppe „unbekannt“ geformt werden musste. Bei Patienten dieser Gruppe waren die anamnestischen Angaben zu lückenhaft, um sie einer anderen Gruppe zuordnen zu können. Ähnliches gilt für die Angabe von „normalen“ Werten für die analysierten Laborparameter. Hier mussten für die Analyse der Parameter als stetige Variable Absolutwerte definiert werden, da andernfalls zu viele Daten ausgeschlossen werden hätten müssen. Die Werte wurden jeweils so gewählt, dass sie im Normbereich des entsprechenden Parameters für erwachsene Männer und Frauen liegen.

Zum anderen konnten anamnestische Angaben retrospektiv nicht mehr verifiziert werden. So war es u.a. nicht möglich zu überprüfen, wie hoch der Alkohol-Abusus bei den Patienten war, bei denen dies als wahrscheinlichster Auslöser des HCCs angesehen wurde. Einen ungefährlichen Schwellenwert gibt es nicht. Studien gehen allerdings von Werten zwischen 60g Ethanol/d [25] bis 80g Ethanol/d [34] aus, ab denen das Risiko signifikant steigt.

Mangelhaft dokumentiert waren darüber hinaus vor allem die Stadien Okuda und BCLC. Limitierend auf die nachträgliche Erhebung wirkten sich hier in erster Linie fehlende Labordaten (Albumin- und Quickwert) aus, die im SAP-System und Archiv

oft nicht gespeichert, bzw. in den vorliegenden Entlassbriefen nicht dokumentiert waren.

Entstandene Lücken in den Fallzahlen erklären sich auch dadurch, dass bei 20 Patienten (6,5%) nicht ermittelt werden konnte, ob die Patienten zum Ende der Studie noch am Leben waren. Konnte dies auch durch Befragung der Hausärzte nicht geklärt werden, wurden die Patienten in die statistischen Auswertungen bezüglich der Überlebensdauer nicht aufgenommen.

Darüber hinaus liegt eine Schwachstelle in der Angabe des Zeitpunkts der Erstdiagnose. Einige Patienten wurden längere Zeit mit Verdacht auf unklare Leber Raumforderung behandelt bevor es im Laufe des klinischen Prozederes zur definitiven Diagnose eines HCCs kam. Der Diagnosezeitpunkt der ED wurde dann jeweils auf den Monat festgelegt, in dem in den Unterlagen zum ersten Mal das Vorhandensein eines HCCs festgehalten wurde.

Desweiteren ist wie bei allen retrospektiven Studien davon auszugehen, dass es im Rahmen der Anamneseerhebung zu einer Recall-Bias (dt. Erinnerungsverzerrung) bei den Patienten gekommen ist, welche zu einer Verfälschung der Daten geführt haben kann. [61]

Ein Vorteil dieser Studie ist das große Kollektiv an Patienten (gesamt 308), sowie die große Fülle an Unterlagen. Die Gruppen, deren Parameter im klinischen Alltag leicht zu erheben, bzw. offensichtlich sind, wie Geschlecht, Risikofaktoren oder Alter waren nahezu vollständig. Da Ultraschalluntersuchungen, wie in der Einleitung dargelegt, wenig invasiv sind und vom Patienten gut toleriert werden und deswegen als Standarddiagnoseverfahren bei HCC-Erkrankungen verwendet werden, waren auch dadurch zu erhebende Parameter wie Tumorgröße, Tumoranzahl, Aszites und Pfortaderthrombose im Kollektiv dieser Studie gut dokumentiert.

Einen Überblick über die Fallzahlen der jeweiligen Gruppen, die zur Analyse der Daten gebildet wurden, gibt folgende Tabelle:

| Gruppe | n | % |
|------------------------|------------|------------|
| Art der Erstdiagnose | 288 | 93,5 |
| Geschlecht | 288 | 93,5 |
| Alter bei ED | 288 | 93,5 |
| Risikofaktoren | 259 | 84,1 |
| Child-Pugh | 226 | 73,4 |
| Okuda | 140 | 45,5 |
| CLIP | 263 | 85,4 |
| BCLC | 140 | 45,5 |
| Anzahl der Tumore | 253 | 82,1 |
| Größter Tumor | 275 | 89,3 |
| Aszites | 285 | 92,5 |
| Pfortaderthrombose | 288 | 93,5 |
| Leberzirrhose | 177 | 57,5 |
| Art der Primärtherapie | 248 | 80,5 |
| AFP-Wert | 250 | 81,2 |
| Quick | 198 | 64,3 |
| Bilirubin | 214 | 69,5 |
| AP | 221 | 71,8 |
| Σ | 308 | 100 |

Abb. 5.1.: Fallzahlen der Untergruppen; absolut (n=Anzahl; $n_{\text{gesamt}} = 308$) und prozentual

5.2. ERGEBNISSE

Wie bereits erwähnt, wurden Untergruppen nach Art der Erstdiagnose gebildet (siehe Abb. 3.1.1.a). Diese wurden dann in Bezug auf das kumulative Gesamtüberleben gegenübergestellt. Desweiteren wurden verschiedene Parameter des HCCs miteinander verglichen, sowie deren Verteilung zwischen den anfangs gebildeten Untergruppen auf eventuelle signifikante Unterschiede untersucht.

Das **Gesamtüberleben** der Patienten dieser Studie lag nach einem Jahr bei 56%, nach 3 Jahren bei 36% und nach 5 Jahren bei 25% (n=288). Dies liegt deutlich über den Werten anderer Publikationen für den europäischen Raum. Die nachfolgende Tabelle stellt einen Vergleich an mit einer Studie von Greten et al. aus dem Jahr 2005 für den deutschen Raum und derjenigen von Witjes et al. aus dem Jahr 2012

für die Niederlande. Bei der US-amerikanischen/kanadischen Publikation von Tandon et al. handelt es sich um eine Metaanalyse von 72 Studien.

| | Überlebensraten (%) | | |
|--------------------------|---------------------|---------|---------|
| | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Eigene Ergebnisse | 56 | 36 | 25 |
| Witjes et al. | 30 | 15 | 11 |
| | 37 | 20 | 14 |
| Greten et al.. | 49 | 19 | x |
| Tandon et al. | 66 | 36 | 24 |

Abb. 5.2.: Gegenüberstellung der relativen Überlebensraten; eigene Daten und Daten aus [62] und [63, 64] (n=Anzahl, x= nicht angegeben)

Eine Erklärung für die besseren Werte unserer Studie im Vergleich zu denjenigen der anderen europäischen Publikationen könnte der Umstand sein, dass an einem Universitätsklinikum wie Regensburg high-end-Geräte zur Frühdiagnostik und Therapie und auch die nötigen finanziellen Mittel zum Unterhalten von neueren Therapien und ggf. Studien zur Verfügung stehen, was das Überleben positiv beeinflussen kann.

Desweiteren sind im Kollektiv der vorliegenden Studie viele Patienten mit einer Child-A-Zirrhose (n=144, 46,8%), welche per se eine bessere Prognose haben, als Patienten mit einer Child-B- oder Child-C-Zirrhose.

Das mediane Überleben des Gesamtkollektivs beträgt 14 Monate. Dies ist etwas mehr als in der aktuellen Publikation von Lee et al. für den Koreanischen Raum, die ein medianes Überleben von 10,8 Monaten postulieren. [65] Hier muss berücksichtigt werden, dass Korea zu den Hochrisikogebieten zählt. [7] Tandon et al. haben bezüglich des Überlebens 36 Studien verglichen und berechnen einen Median von 16 Monaten (5-22). [64] Greten et al. und Kirchner et al. geben das mediane Überleben für Deutschland, einem Niedrigrisikogebiet für eine HCC-Entwicklung, mit 11 Monaten bzw. 19 Monaten an, was den Ergebnissen der vorliegenden Studie entspricht [7, 40, 63]

5.2.1. DIAGNOSTISCHE PARAMETER

Der Vergleich des kumulativen Überlebens zwischen den **Untergruppen nach Art der Erstdiagnose** zeigt im Omnibus-Test der univariaten Analyse ein hochsignifikantes Ergebnis ($p=0,000$). Hinsichtlich des medianen Überlebens weisen Patienten, deren HCC-Erkrankung im Explantat nach LTx festgestellt worden war, mit 62 Monaten die besten Werte auf. Patienten, bei denen die Symptome, die zur ED geführt hatten unbekannt waren, zeigen den zweitbesten Verlauf (Median 31 Monate). Da daraus bezüglich eines Vergleichs mit den anderen Gruppen kein Erkenntnisgewinn zu erwarten war, wurden sie von den vergleichenden Analysen nach der Cox-Regression ausgenommen. Genauso wie Patienten mit extrahepatischer Tumormanifestation (medianes Überleben 8,76 Monate) aufgrund einer zu geringen Fallzahl ($n=3$).

Die Patientengruppen „Surveillance“ und „Zufallsbefund“ zeigen graphisch einen annähernd ähnlichen Verlauf. Im medianen Überleben unterscheiden sie sich jedoch: erstere Gruppe erreicht einen Wert von 13 Monaten, letztere von 24 Monaten. Diese Ergebnisse lassen sich so interpretieren, dass ein Zufallsbefund (meist mittels Abdominalsonographie) im Rahmen einer anderen Erkrankung einer Surveillance ähnelt. Der Unterschied liegt darin, dass nach aktuellen Empfehlungen diejenigen Patienten einer Surveillance zugeführt werden, die bereits an einer Zirrhose oder chronischen Hepatitisinfektion leiden [24] und somit als krank eingestuft werden können, während Patienten mit Zufallsbefund eines HCCs bis dahin als in dieser Hinsicht gesund galten. Die Patienten, die zufällig diagnostiziert werden, sind somit bei besserer Gesundheit, als diejenigen, bei denen bereits eine Erkrankung der Leber bekannt ist.

Was die weiteren Untergruppen betrifft, zeigten Patienten mit Symptomen, die mit stark eingeschränktem körperlichen Befinden einhergingen, deutlich schlechtere mediane Überlebenswerte: So überlebten Patienten mit AZ-Verschlechterung im Median 10 Monate und solche mit dekompenzierter Zirrhose und Symptomen wie gastrointestinale Blutungen oder hepatischer Enzephalopathie lediglich 2 Monate. Die AZ-Verschlechterung ging meist mit einer B-Symptomatik (ungewollter Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber) oder abdominalen Schmerzen einher. Die Tatsache, dass Patienten mit diesen Symptomen kürzer überlebten, kann man so auslegen, dass in diesen Fällen die Erkrankung zum Zeitpunkt der ED bereits in

einem fortgeschrittenen, nicht mehr kurativ behandelbarem Stadium war. Das mediane Überleben von 10 Monaten bei AZ-Verschlechterung deckt sich mit den Ergebnissen der erwähnten Studie von Lee et al. aus dem Jahr 2012 mit 257 Patienten aus Korea, nach denen Patienten mit abdominalen Schmerzen (n=101) im Median 8,9 Monate nach Diagnose überleben. [65] Hinsichtlich des medianen Überlebens nach Dekompensation werden unterschiedliche Angaben gemacht – je nach Auslöser. Arroyo et al. geben bei refraktärem Aszites z.B. ein medianes Überleben von 6 Monaten an; Ginès et al. bei Vorhandensein eines Hepatorenalen Syndroms (HRS) und einer Leberzirrhose lediglich 2 Monate. [66, 67] Da in der vorliegenden Studie die Art der Dekompensation nicht genauer aufgeteilt wurde, ist ein Vergleich schwierig. Lediglich der Parameter Aszites wurde im Verlauf bestimmt und war mit einem medianen Überleben von 3 Monaten nach ED assoziiert.

Hinsichtlich der **Risikofaktoren** im vorliegenden Kollektiv finden sich die in der Literatur vielfach beschriebenen, in Europa gängigen Auslöser [20, 21, 24, 25]: Der chronische Alkoholabusus ist mit 46,3% am häufigsten vertreten, gefolgt von HCV mit 14,3% und HBV mit 6,6%. Der Alkoholabusus mit gleichzeitiger Hepatitis-Infektion (egal welchen Genotyps) nimmt 5,4% ein. Die Hämochromatose und die NASH machen jeweils 3,1% aus. In 21,2% der Fälle war die potentielle Ursache nicht zu ermitteln. Diese Ergebnisse decken sich wiederum relativ genau mit denjenigen von Kirchner et al.: 58% Alkoholabusus, HCV 16%, HBV 8%. [40] In der aktuellen Studie von Lee SS et al. aus Korea zeigt sich, dass dort aufgrund der hohen Prävalenz von HBV dieses mit 65,4% immer noch den Großteil der HCC-Erkrankungen bedingt, gefolgt von 19,5% Alkohol-Abusus und 5,1% HCV. [65] Ähnliches gilt für eine Studie aus Taiwan von Lee YH et al., in der die Risikoverteilung bei 1106 Patienten wie folgt angegeben wird: 49% HBV, 34% HCV, 5% HBV+HCV und 12% für andere Ursachen. [68] Die Bedeutung des Alkohol-Abusus als Hauptrisikofaktor für eine HCC-Entstehung in Deutschland kann durch Zahlen des Bundesministeriums für Gesundheit verdeutlicht werden: Demnach konsumieren in der BRD 9,5 Millionen Menschen (11,6% von 81,8 Millionen Bürgern) Alkohol in gesundheitlich bedenklichem Ausmaß. 1,3 Millionen Bundesbürger (1,6%) werden als alkoholkrank eingestuft. [91]

Die deutlich beste kumulative Überlebensrate haben in der vorliegenden Studie Patienten mit einer Hämochromatose (Median 38,5 Monate). Die übrigen Werte

bewegen sich zwischen 8 und 15 Monaten im Median. Einschränkend muss hier die geringe Anzahl der Hämochromatose-Patienten ($n=8$) erwähnt werden, die im Vergleich zu großen Fallzahlen bei Alkoholabusus ($n=120$) und HCV ($n=37$) das Ergebnis verzerren könnte. Dementsprechend ist der Omnibus-Test (0,944) der univariaten Analyse nicht signifikant. Daraus lässt sich ableiten, dass die Ätiologie (mit Ausnahme der Hämochromatose) keinen Einfluss auf das kumulative Überleben hat.

5.2.2. PATIENTENSPEZIFISCHE PARAMETER

Das **Geschlechter-Verhältnis** von männlichen zu weiblichen Patienten im Studienkollektiv beträgt 5,7:1. Dieser Wert liegt etwas über demjenigen von El-Serag et al., die das Verhältnis in Europa mit 4,1-5,1:1 angeben [4], sowie demjenigen aus einer Publikation von Kirchner et al. zu HCC-Erkrankungen im Süddeutschen Raum, in der das Verhältnis von 458 Patienten ebenfalls bei 5,1:1 liegt. [40] In der Veröffentlichung von Lee YH et al. liegt das Verhältnis von insgesamt 1106 Patienten bei 2,7:1. Dies deckt sich mit der Erkenntnis, dass in Ländern mit einer hohen HCC-Prävalenz das Geschlechterverhältnis niedriger ist, als in Ländern mit niedriger Prävalenz. [4, 7]

95

Innerhalb der gebildeten Untergruppen ist das Verhältnis in dieser Arbeit relativ homogen und schwankt von 4,6:1 in der Gruppe der Patienten mit AZ-Verschlechterung bis 6,1:1 bei Patienten mit Diagnose des HCCs im Explantat. Einzig die Gruppe mit Diagnose durch Zufallsbefund weist ein Verhältnis von 10:1 auf. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Männer (in ihrer Geschlechterrolle) weniger bereit sind Beschwerden, wie Schmerz, einzugestehen und einen Arzt aufzusuchen als Frauen. Darüber hinaus werden Frauen hinsichtlich eventueller Symptome als feinfühler hinsichtlich körperlichen Beschwerden eingestuft [69]. Ernsthaftes Erkrankungen, wie das HCC, werden bei Männern dann eher zufällig bei Untersuchungen (bezüglich anderer Beschwerden bzw. im Rahmen einer sog. Check-up-Untersuchung) entdeckt. Frauen hingegen gehen bei Beschwerden zum Arzt und werden in unserem Studiendesign wahrscheinlich eher in die Gruppe der AZ-Verschlechterung eingeordnet. Darauf könnte auch das niedrige Geschlechterverhältnis von 4,6:1 in dieser Gruppe zurückzuführen sein.

Hinsichtlich der Dauer des kumulativen Überlebens zeigt sich nach in der univariaten Analyse nach der Cox-Regression kein Vorteil bezüglich der Geschlechterzugehörigkeit (Hazard-ratio ♀:♂= 0,982:1). Der Median des Gesamtüberlebens liegt bei 13 (♂) und 23 (♀) Monaten. Die Überlebenskurven verlaufen deckungsgleich; der Unterschied zwischen den Medianen könnte auf die stark unterschiedlichen Fallzahlen 262 (♂) und 46 (♀) zurückzuführen sein. Der identische graphische Verlauf steht im Gegensatz zu der Ansicht, dass das Geschlecht einen unabhängigen Risikofaktor darstellt und Männer ein schlechteres medianes Überleben aufzeigen als Frauen. Bilimoria et al. haben dies auf Unterschiede im Östrogenstatus, sowie höherer Bereitschaft von Männern zu Risikoverhalten bezüglich Alkohol- und Tabak-Abusus zurückgeführt. [70] In einer US-amerikanischen Publikation aus dem Jahr 2000 war von Cance WG et al. zudem als histologische Erklärung eine bessere Verkapselung der HCC-Herde bei weiblichen Patienten postuliert worden. [71] In der vorliegenden Studie konnte kein schlechteres Outcome für männliche Patienten abgeleitet werden. Dies kommt den Ergebnissen von Lee SS et al. nahe, die bei 553 Patienten (410♂/143♀) festgestellt haben, dass die Überlebensraten (%;♂/♀) nach 3 Jahren zwar bei 64/53 liegen, sich mit 24/24 nach 5 Jahren jedoch gleichen. [65] Die Überlebensraten der vorliegenden Studie liegen nach 3 Jahren für das Gesamtkollektiv bei 36% und nach 5 Jahren bei 25%.

Das **Alter bei Erstdiagnose** liegt im Mittel bei 63,4 Monaten und im Median bei 64 Monaten. Der jüngste Patient (♀) war 25 Jahre, der älteste 86 Jahre (♂) bei Erstdiagnose. Dies liegt im Rahmen der Angaben aus anderen Publikationen: Kirchner et al. geben einen Mittelwert von 62,5 Jahre, [40] El-Serag et al. von 64 Jahre [4] und Lee YH et al. von 65 Jahren bei ED an [68]. Hinsichtlich der Altersgruppen schwanken die Werte des medianen Überlebens von 9 Monaten für die 51-60-Jährigen über 12,5 Monate für die 61-70-Jährigen bis zu 15 Monate für die Gruppe ≤50LJ und 16 für diejenigen, die zum Zeitpunkt der ED ≥71LJ alt waren. Die Werte liegen alle eng zusammen. Dementsprechend ergibt sich im Omnibus-Test der univariaten Analyse nach Cox für das Alter weder als kategoriale ($p=0,333$), noch als stetige Variable ($p=0,423$) ein signifikantes Ergebnis. Dies deckt sich mit der Feststellung von Lee SS et al., die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens bei jüngeren und älteren Patienten feststellen können. Sie kommen zu dem Schluss, dass <50-Jährige im Median 10,3 Monate und Patienten

≥50LJ 10,9 Monate überleben. [65] Hsu et al. postulieren nach einer Studie mit 530 taiwanesischen Patienten hingegen ein signifikant schlechteres Überleben ($p < 0,026$ nach Berechnung nach Cox) für Patienten >69 LJ [72], Kirchner et al. für Patienten >62 LJ [40].

5.2.3. STADIEN-EINTEILUNGEN UND PRIMÄRTHERAPIE

Bezüglich der verschiedenen **Stadien-Einteilungen** (Child-Pugh-Score, BCLC-Score, CLIP-Score, Okuda-Stadien) ergeben sich durchweg signifikante Ergebnisse im Omnibus-Test der univariaten Analyse nach Cox. In der zugehörigen Überlebenskurve lässt sich jeweils eindeutig darstellen, dass Patienten in einem besseren Erkrankungs-Stadium auch bessere Chancen auf ein längeres Überleben haben, als solche in schlechteren Stadien. Auch das mediane Überleben fällt bei jeder Stadien-Einteilung vom höchsten Wert für das niedrigere Stadium zum niedrigsten Wert für das höchste Stadium. Da die Stadien-Einteilungen indirekt über die verrechneten Albumin-, Bilirubin- und Quickwerte die Leberfunktion wiedergeben, kann man ableiten, dass die Überlebensraten sinken, je schlechter die Leberfunktion ist.

97

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das mediane Überleben (Monate) in den verschiedenen Stadien:

| Child | A | | B | | C | | |
|--------|----|----|----|---|-----|---|---|
| Median | 21 | | 10 | | 2 | | |
| Okuda | I | | II | | III | | |
| Median | 21 | | 9 | | 2 | | |
| BCLC | A | | B | | C | | D |
| Median | 26 | | 14 | | 4 | | 2 |
| CLIP | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Median | 31 | 20 | 20 | 9 | 3 | 2 | 1 |

Abb. 5.3.: Medianes Überleben (Monaten) von Patienten untergliedert nach verschiedenen Stadien-Einteilungen

Stellt man die Ergebnisse bezüglich CLIP-Score und Child-Stadium dieser Arbeit mit denen aus einer Publikation von Greten et al. aus dem Jahr 2005 (untersuchte Patienten n=389) gegenüber, ergeben sich sehr ähnliche Ergebnisse: [63]:

| Ergebnisse dieser Arbeit, 2013 (n=308) | | | | Ergebnisse von Greten et al., 2005 (n=389) | | | |
|---|---------|---------|---------|---|---------|---------|---------|
| Child A | Child B | Child C | | Child A | Child B | Child C | |
| 21 | 10 | 2 | | 17 | 6 | 4 | |
| CLIP 0 | CLIP 1 | CLIP 2 | CLIP ≥3 | CLIP 0 | CLIP 1 | CLIP 2 | CLIP ≥3 |
| 31 | 20 | 20 | 9-1 | 36 | 28 | 16 | 8 |

Abb. 5.4.: Gegenüberstellung des medianen Überlebens (Monaten) unterteilt nach Child- und CLIP-Score dieser Arbeit und einer Publikation von Greten et al.; (n=Anzahl der eingeschlossenen Patienten), teilweise modifiziert nach [63]

In der multivariaten Analyse wurde in unserem Modell das Child-Pugh-Stadium einbezogen. Nach der Berechnung mit der Methode „rückwärts schrittweise“ stellt es sich ebenfalls signifikant dar (siehe Kapitel 5), was dafür spricht, dass u.a. das Child-Pugh-Stadium mit den darin einbezogenen Parametern richtungsweisen für die Überlebensprognose ist.

Bezüglich der Stadieneinteilung ist anzumerken, dass kein einziger Patient unserer Studie in das BCLC Stadium 0 eingestuft wurde, welches Erkrankten mit einem Tumor <2cm oder einem Carcinoma in situ (CIS) vorbehalten ist. Dies könnte einerseits darauf zurückzuführen sein, dass es diagnostisch schwierig ist, derart kleine HCC-Knoten zu erkennen, andererseits waren rund 45% der Patienten dieser Studie durch Dekompensation einer Leberzirrhose, bzw. extrahepatischer Tumormanifestation oder AZ-Verschlechterung auffällig geworden. Bei diesen Patienten kann man von einem fortgeschrittenen Stadium der HCC-Erkrankungen ausgehen. Den Empfehlungen der EASL folgend hätten jedoch auch nur Patienten im Stadium BCLC 0 einer Resektion des Tumors zugeführt werden sollen [53]. Dies steht im Kontrast zu den 26,3%, die im vorliegenden Kollektiv tatsächlich mittels Resektion als **Primärverfahren** therapiert wurden.

Die Auswertung bezüglich der Primärtherapie nach ED ist nach dem Omnibus-Test der univariaten Analyse nichtsdestotrotz hochsignifikant ($p=0,000$); auch nach der multivariaten Analyse zählt die Primärtherapie zu den signifikanten Parametern (siehe Kapitel 5). Das allerbeste mediane Überleben mit 52,5 Monaten hatten Patienten, deren HCC-Erkrankung nach LTx im Explantat diagnostiziert worden war.

In der graphischen Darstellung nach der Cox-Regression sind die lokalablativen Verfahren PEI und RFTA hinsichtlich des kumulativen Überlebens nahezu identisch mit der Resektion von betroffenen Leberanteilen. Die Resektion und die RFTA liegen mit einem Median von je 29 Monaten jedoch deutlich hinter der PEI mit 49 Monaten zurück. Die TACE zeigt mit 18 Monaten ein noch schlechteres Ergebnis. Best-supportive-care, die systemische Therapie mit Sorafenib (oder in früheren Jahren mit Tamoxifen) und der Verzicht auf eine Therapie führen zum medianen Überleben von ≤ 6 Monaten.

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erkenntnissen anderer Studien bezüglich der Überlebensrate unter lokalablativen Therapien [65]. Hsu et al. haben in einer Studie aus dem Jahr 2011 beim Vergleich von TACE (215 Patienten) und RFTA (315 Patienten) herausgefunden, dass die Verfahren bezüglich des Überlebens gleichwertig sind, die RFTA der TACE jedoch in frühen Tumorstadien überlegen ist. [72]

Die Überlebensraten lassen sich zudem anhand des genannten, aktuellen Therapiealgorithmus der EASL erklären (siehe Abb. 1.3.), nach dem nur Patienten im BCLC-Stadium 0 ohne portale Hypertension oder erhöhtem Bilirubin einer Resektion zugeführt werden sollen. Patienten im Stadium BCLC A sollten je nach assoziierter Erkrankung entweder eine Lebertransplantation oder eine RFTA/PEI erhalten. Erst bei Patienten im Stadium BCLC B (mit dem Tumorstatus R0, V0, M0, N0) sollte die TACE Anwendung finden. Patienten im Stadium BCLC C sollte mittels Sorafenib, solche im Endstadium BCLC D symptomatisch therapiert werden. Daraus leitet sich ab, dass Patienten, deren HCC reseziert wird, im niedrigsten Erkrankungsstadium sind und somit die beste Prognose haben sollten. Da in unserem Kollektiv, wie oben dargelegt, die Indikation zur Resektion aufgrund großer chirurgischer Kompetenz weiter gestellt worden ist, befanden sich auch Patienten in höheren BCLC-Stadien mit schlechterer Lebenserwartung darunter, wodurch sich die Überlebenskurve erklärt, die im Vergleich der Therapiemethoden im Mittelfeld liegt. Nichtsdestotrotz bewegen sich die 5-Jahresüberlebensraten der Patienten dieser Studie im Rahmen dessen, was die EASL prognostiziert. Die 3-Jahresüberlebensrate nach TACE ist sogar etwas besser, das Überleben nach Sorafenib-Therapie jedoch etwas schlechter. (siehe die folgende Abbildung, sowie Abb. 1.3.) [24]

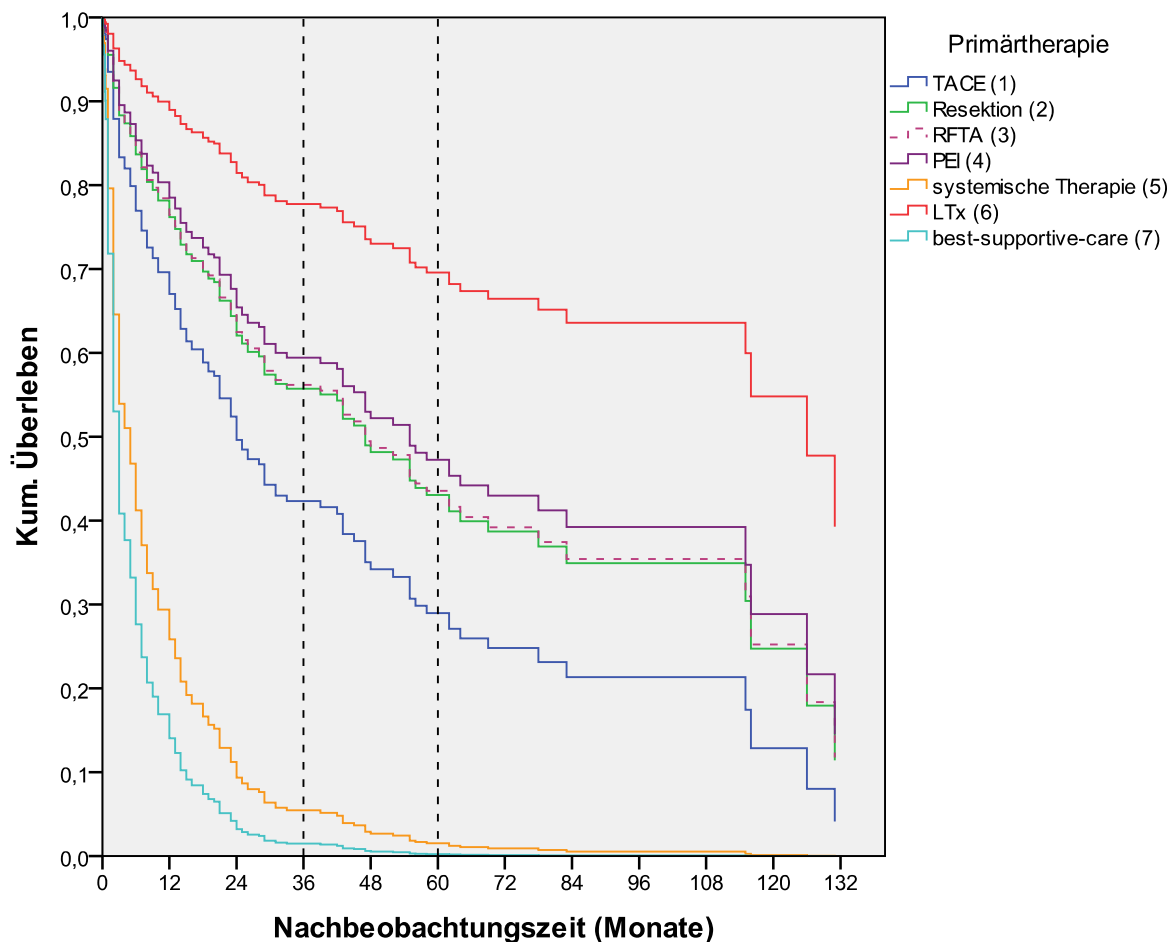


Abb. 5.5.: 3- und 5-Jahresüberlebensraten (=36 und 60 Monate) nach unterschiedlicher Primärtherapie; nach der EASL [24] sind **nach 3 Jahren** für TACE und Sorafenib 10-40%; **nach 5 Jahren** 40-70% für LTx, RFTA, PEI, sowie Resektion zu erwarten; medianes Überleben unter symptomatischer Therapie < 3 Monate; in dieser Studie: 1 Monat; Somit liegen in der vorliegenden Studie nur die Prognosen für Sorafenib-Therapie und alleinige BSC etwas schlechter als von der EASL angegeben; die übrigen Therapieformen treffen die Überlebensraten

Die Art der Primärtherapie, die laut der EASL zu bevorzugen ist, ist eng mit verschiedenen Parametern verbunden [53]. Zum einen mit den Okuda- und Child-Stadien, die sich aus unterschiedlichen Parametern berechnen, zum anderen mit den Einzelfaktoren Tumorgöße und -anzahl. Diese stellen somit die gewichtigsten Einzelfaktoren dar: Nur Patienten mit einem solitären HCC-Herd oder solche, die höchstens drei Herde mit einem Maximaldurchmesser von je 3cm haben und keine HCC-assoziierten Erkrankungen aufweisen, werden einer Resektion oder Lebertransplantation zugeführt. Daraus kann abgeleitet werden, dass nur Patienten in niedrigen Erkrankungsstadien diese Therapien erhalten und deren Überlebenswahrscheinlichkeit folglich höher ist als diejenige von Personen, die mit TACE oder einer systemischen Therapie behandelt werden. Es herrscht folglich ein

starker Zusammenhang zwischen der Art der Primärtherapie und Tumorgröße und -anzahl.

5.2.4. KLINISCHE PARAMETER

Betrachtet man die **Parameter Tumorgröße und -anzahl** bei ED als Einzelfaktoren, ergeben sich hochsignifikante Werte ($p=0,000$) im Omnibus-Test der univariaten Analyse. Auch graphisch lässt sich mittels der Cox-Regression darstellen, dass Patienten mit kleinen Tumoren und geringer Tumoranzahl ein besseres kumulatives Überleben haben, als Patienten mit großen Tumoren oder diffusem Befall der Leber. Zwischen dem Befall mit einem oder zwei Knoten ergibt sich sowohl graphisch, als auch bei Berechnung der Mediane kein deutlicher Unterschied (Tumoranzahl/Mediane [Monate]: 1Tumor/28; 2Tumore/25). Bedeutend schlechter zeigt sich das mediane Überleben mit 14 Monaten erst bei einem Befall ab 3 Tumoren. Auch Hsu et al. konnten feststellen, dass Patienten mit großen Tumoren (Tumolvolumen von $>8,2\text{cm}^3$) mit $p=0,020$ im Cox-Test ein signifikant schlechteres Überleben hatten. [72] Chen et al. wiesen in einer Studie mit 254 Patienten nach, dass Patienten mit einzelnen Tumorknoten mit einem Median von 19,8 Monaten ein signifikant ($p=0,000$ nach Cox) längeres Überleben zeigen, als Patienten mit multiplen HCC-Herden (Median 5,5 Monate). [87] Tandon et al. kamen in Bezug auf die Tumorgröße bei einer Metaanalyse von 7 Studien zu dem Ergebnis, dass bei 4 davon (57%) eine große Tumorgröße als signifikant für ein schlechteres Überleben galt. [64]

101

Hier muss bezüglich der vorliegenden Studie kritisch erwähnt werden, dass in den Unterlagen teilweise nicht genau angegeben war, wie groß die Tumore der Leber bei ED waren und auch, dass die Angaben über die Anzahl teilweise divergent waren. Dies ist mitunter darauf zurückzuführen, dass es in einer zirrhotisch umgebauten Leber nicht immer leicht ist, HCC-Herde sonographisch von Regeneratknoten zu unterscheiden. [24] Ausgewählt wurden bei der Analyse dann jeweils die Angaben, die am genauesten erschienen, bzw. bei abweichenden Angaben, die Aussagen, die sich in der Befunderhebung wiederholt haben. Ein Unterschied zwischen diffusem Befall und multiplem Befall wurde nicht gemacht.

Die multivariate Analyse ergab abschließend lediglich für die Tumoranzahl ein signifikantes Ergebnis, nicht jedoch für den Maximaldurchmesser des HCCs (siehe Kapitel 5). Dies kann so ausgelegt werden, dass nicht die Tumormasse per se

entscheidend ist, sondern die Anzahl der Herde, da eine höhere Anzahl oft mit einem multisegmentalen Befall und damit einhergehend schlechterer Therapierbarkeit verbunden ist.

Der Vergleich der Parameter „**Aszites**“ (25% der Patienten) und „**Pfortaderthrombose (PAT)**“ (23,4% der Patienten), die gut sonographisch zu erheben sind, ergab im Omnibus-Test der univariaten Analyse nach Cox jeweils hochsignifikante ($p=0,000$) Werte. Die graphische Darstellung zeigt, dass Patienten ohne PAT (76,4%) und ohne Aszites (75%) ein längeres kumulatives Überleben haben. Dies stimmt tendenziell mit den Ergebnissen überein, die man erhält, wenn man das Überleben nach Stadien-Einteilungen aufspaltet. Dies ist dadurch zu erklären, dass der Parameter Aszites Bestandteil all dieser Einteilungen (BCLC, Child, CLIP, Okuda) ist. Die PAT fließt zumindest in den CLIP-Score ein. In einer portugiesischen Studie mit 207 Patienten aus dem Jahr 2006 kommen Martins A et al. zu dem Ergebnis, dass sowohl Aszites ($p=0,001$) als auch eine PAT ($p<0,001$) nach Berechnung mit Hilfe der Cox-Regression mit einem signifikant schlechteren Überleben einhergehen. [73] Hsu et al. schlussfolgern nach der Auswertung von 530 Patientendaten, dass Aszites mit $p<0,001$ (ebenfalls berechnet mittels des Cox-Modells) mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist. [72]

Das mediane Überleben liegt in der vorliegenden Studie beim Fehlen von Aszites mit 19,5 Monaten genau 6,5 Mal so hoch wie beim Vorhandensein von Aszites mit 3 Monaten. Nach 1 Jahr leben von den Patienten mit Aszites noch rund 40%. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Metaanalyse von Thuluvath et al. aus dem Jahr 2003, die die Sterblichkeit von Patienten mit Aszites innerhalb eines Jahres mit 28-79% angeben. [74] Das Vorliegen einer PAT hat ein medianes Überleben von 6 Monaten zur Folge. Patienten ohne eine solche überleben im Median 17 Monate. In unserem Kollektiv litten 23,4% der Patienten an einer PAT. In der bereits erwähnten, vergleichbaren koreanischen Studie von Lee et al. waren es mit 68,1% fast 3 Mal so viele Patienten (175 von 257). [65]

Patienten unserer Studie, die eine **Zirrhose** aufwiesen, überlebten im Median 6 Monate, diejenigen ohne Zirrhose 18,5 Monate, was einer Differenz von 1 Jahr entspricht. Obwohl der Omnibus-Test mit $p=0,250$ nicht-signifikant bezüglich eines Unterschieds hinsichtlich des Überlebens war, stellt diese Zeitspanne eine relativ große Differenz dar. Da die Leberzirrhose als bedeutendster Einzelrisikofaktor

bekannt ist, der zu einem HCC führen kann [35] und zudem die Leitlinien zur Surveillance [24] besonders für Zirrhose-Patienten gelten, legt dies die Vermutung nahe, dass unsere Ergebnisse in dieser Hinsicht verzerrt sind. Besonders, wenn man in Betrachtung zieht, dass die Analyse der Child-Stadien, die die Schwere einer Zirrhose wiedergeben, mit $p=0,015$ im Omnibus-Test signifikant sind. Dies bedeutet, dass die kumulativen Überlebensraten signifikant schlechter sind, je höher das Child-Stadium ist. Es besteht somit ein Zusammenhang von Zirrhosegrad und Überlebensdauer. Der Grund für das Abweichen der vorliegenden Ergebnisse von den Richtlinien könnte die hohe Fallzahl der Zirrhotiker ($n=245$) im Vergleich zu derjenigen der Nicht-Zirrhotiker ($n=61$) sein.

Vergleicht man die Abb. 3.3.1.a, die die Verteilung der Child-Stadien zeigt und die Abb.3.4.5.a, welche die Aufteilung der Patienten mit und ohne Zirrhose wiedergibt, fällt auf, dass in ersterer 243 Patienten eine Zirrhose aufweisen (Child A+B+C) und in letzterer 245 Patienten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei zwei Patienten (jeweils ein Patient aus Gruppe 3 und 4) zwar bekannt ist, dass sie an einer Zirrhose litten, das Child-Stadium jedoch nicht bestimmt worden war und dies aufgrund fehlender Parameter auch nachträglich nicht nachgeholt werden konnte. Sie wurden deswegen in der Tabelle, die sich auf das Child-Stadium bezieht, in die Gruppe der Unbekannten eingeordnet.

5.2.5. LABORPARAMETER

Von den erhobenen Laborparametern wurde zuerst das **Alphafetoprotein (AFP)** ausgewertet, da es der am besten erforschte Biomarker des HCCs ist. Bereits in der Analyse der Absolutwerte zeigte sich ein hochsignifikantes Ergebnis ($p=0,000$) im Omnibus-Tes. Zur besseren Darstellbarkeit wurde im weiteren Verlauf nicht mit den Absolutwerten gearbeitet, sondern es wurden zwei Gruppen gebildet: Eine mit Patienten, bei denen das AFP $<20\text{ng/ml}$ lag und eine mit Werten darüber.

Das AFP als Screening-Parameter des HCCs zu verwenden, ist in der Fachliteratur jedoch umstritten. Bisher wurde es weitgehend zu Diagnosezwecken eingesetzt, [24] wobei als diagnostisch beweisend Werte $>400\text{-}500\text{ng/ml}$ gelten [40, 63, 75]. Aufgrund verbesserter Bildgebungsverfahren und somit verbesserter Darstellbarkeit und Einordnung von Leberherden hat es auch dabei an Bedeutung verloren. [76] Wenn das AFP bestimmt wird, sollte dies in Kombination mit einem Abdominal-

Ultraschall geschehen, da sich damit eine bessere Detektionsrate des HCCs erreichen lässt, als mit dem jeweiligen Test alleine. [77] Zu beachten ist außerdem, dass der AFP-Wert bei bis zu 30% der fortgeschrittenen HCC-Erkrankungen im Normalbereich bleibt. [78]

Als alleiniger Screeningparameter eignet sich das AFP nur bedingt, da es wenig spezifisch ist: auch chronische Lebererkrankungen, wie Hepatitisinfektionen, besonders im Stadium der Exazerbation, können mit einer Erhöhung dieses Werts einhergehen [79, 80]. Nicht zuletzt ist unklar welcher Wert als Cut-off gelten soll. Trevisani et al. haben in einer Studie mit 340 Patienten herausgefunden, dass sich eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 90,6% ergeben, wenn man 20ng/ml als Cut-off ansetzt; nimmt man Werte von 400ng/ml, steigt die Spezifität auf 99,6%, jedoch sinkt die Sensitivität auf rund 17%. [81]

Die Wahl des Cut-off-Werts von 20ng/ml in dieser Arbeit erfolgte nach eingehender Literaturrecherche aufgrund der Publikation von Trevisani et al., die große Beachtung fand. [81] Zudem wird auch in anderen aktuellen Studien, die über eine signifikant schlechtere Überlebensrate ab einem AFP von > 20ng/ml berichten, mit diesem Cut-off gearbeitet. [72, 82]

104

Die graphische Darstellung nach der Cox-Regression zeigt bei den vorliegenden Ergebnissen ein eindeutig längeres kumulatives Überleben der Patienten mit AFP-Werten <20ng/ml. Dies wird auch durch die Berechnung der medianen Überlebenszeit bestätigt: Betroffene überleben demnach im Median 20 Monate, Patienten mit höheren Werten lediglich 9 Monate.

Hinsichtlich des **Gesamtbilirubin-Wertes** ergab sich im Omnibus-Test der univariaten Analyse nach Cox mit $p=0,000$ (in der Auswertung als stetige und kategoriale Variable) ein hochsignifikantes Ergebnis. Der Cut-off von 2 mg/dl als Grenze für normale und erhöhte Werte orientiert sich an der noch immer gängigen Child-Pugh-Klassifikation von 1964 [60]. In Deutschland wird für Erwachsene aktuell ein Cut-off von 1,1 mg/dl gewählt. [95] Der Median bei ED lag in der vorliegenden Studie bei 1,6 mg/dl. Patienten mit Bilirubinwerten <2 mg/dl überlebten im Median 16 Monate, Patienten mit Werten darüber lediglich 3 Monate. Diese Tatsache folgt dem Verlauf der Analysen nach den Stadien-Einteilung, was sich dadurch erklären lässt, dass der Bilirubinwert als Parameter für eine intakte Ausscheidungsfunktion der

Leber in alle analysierten Stadien (BCLC, CLIP, Child, Okuda) einfließt. Martins A et al. haben anhand von 207 Patientendaten herausgefunden, dass ein erhöhtes Bilirubin mit einer signifikant schlechteren Prognose einhergeht ($p=0,004$ nach dem Cox-Modell). Allerdings verwendeten diese Autoren einen Cut-off-Wert von 3 mg/dl. [73] Bei Cabbibo et al. lag der Median des Bilirubins von 84 Patienten bei 1,3 mg/dl; auch sie konnten ein erhöhtes Bilirubin > 3 mg/dl (nach TACE) mit $p<0,001$ (nach Berechnung mittels Cox-Regression) als unabhängigen Risikofaktor identifizieren. [83]

Die Auswertung des **Quick-Wertes** nach ED ergibt im Omnibus-Test mit $p=0,073$ keinen signifikanten Unterschied. Das mediane Überleben variiert allerdings: Patienten mit einem Quick $\geq 70\%$ überleben im Median 14 Monate, diejenigen mit einem Wert $< 70\%$ nur 5 Monate. Die Grenze von 70% (normal: $\geq 70\%$, erniedrigt: $< 70\%$) orientiert sich an derjenigen, die bei der Child-Pugh-Stadien-Einteilung verwendet wird [60]. Kirchner et al konnten nachweisen, dass ein Quick $< 70\%$ mit einer signifikanten Abnahme ($p=0,014$ nach univariater Analyse) des Gesamtüberlebens assoziiert ist. [40]

Abschließend wurde noch die Höhe der **Alkalischen Phosphatase (AP)** bei ED des HCCs untersucht. Dabei handelt es sich um ein Enzym mit hydrolytischer Aktivität, von dem es 15 verschiedene Isoenzyme gibt. Die vier Hauptformen sind die folgenden: Plazenta-AP, Keimzell-AP, Dünndarm-AP und Gewebe-unspezifische AP. Letztere wird im Gewebe unterschiedlich glykolytisch modifiziert wodurch weitere Isoenzyme entstehen (Leber-AP, Nieren-AP, Knochen-AP). [84] Für die kategoriale Analyse wurden 2 Schwellenwerte gewählt: Der erste bei 130 IU/l, da dieser im klinischen Alltag als Grenze zur pathologischen Erhöhung gilt, zum anderen der Wert 200 IU/l. Die Autoren Chen et al. [87] hatten 2003 bei der Nachbeobachtung von 254 HCC-Patienten als Cut-off 94 IU/l, Yu et al. in einer ähnlichen Arbeit aus dem Jahr 2011 mit 1448 Patienten einen Wert von 82 IU/l [85] gewählt. Sie waren jeweils (mittels Cox-Regression) zu signifikanten Ergebnissen ($p<0,005$) hinsichtlich eines längeren Überlebens der Patienten mit niedrigen Werten gekommen. Da diese beiden Werte jedoch noch im Bereich dessen liegen, was in Deutschland klinisch als normal gilt ($\text{♂} \geq 18 \text{ LJ bei } 37^\circ\text{C: } 40\text{-}129 \text{ IU/l, } \text{♀} \geq 18 \text{ LJ bei } 37^\circ\text{C: } 35\text{-}104 \text{ IU/l}$ [95]), wurde in dieser Arbeit als zweiter Grenzwert 200 IU/l verwendet. Die Orientierung erfolgte dabei an der Arbeit von Leung et al., die diesen Wert angesetzt hatten und bei der Analyse

von 926 Daten chinesischer HCC-Patienten ebenfalls hochsignifikante Werte ($p < 0,00001$ nach dem Cox-Modell) bezüglich des besseren Überlebens (mit einer AP $< 200 \text{ IU/l}$) erhielten. [86]

In unserer Studie zeigten Patienten mit einer AP $\leq 130 \text{ IU/l}$ ein medianes Überleben von 21 Monaten, Patienten mit einer AP $\geq 200 \text{ IU/l}$ nur noch 5 Monate. Patienten mit Werten dazwischen überlebten im Median 15 Monate.

Im Omnibustest der univariaten Analyse ergab sich sowohl für die kategoriale, als auch für die stetige Analyse ein hochsignifikantes Ergebnis ($p = 0,0000$). Darüber hinaus wurde die Alkalische Phosphatase (als stetige Variable) in die multivariate Analyse eingeschlossen und zeigte dabei ebenfalls einen hochsignifikanten Wert ($p = 0,000$).

Aufgrund der Tatsache, dass in verschiedenen Laboren unterschiedliche cut-off-Werte für die Serumparameter verwendet werden, kann man vereinfachend sagen, dass die AP dann als pathologisch eingestuft werden sollte, wenn sie über dem Doppelten des jeweiligen Normwerts liegt. So kann die leichte Schwankungsbreite der verschiedenen Labore aufgefangen werden. Gleiches gilt für das Gesamtbilirubin.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit der fünfhäufigste Tumor. In Deutschland liegt die Inzidenz bei 4,6/100 000 pro Jahr. Das HCC wird häufig erst spät erkannt, da es lange asymptomatisch bleibt. Je früher es entdeckt wird, desto besser ist die Langzeitprognose. Die Lebertransplantation (LTx) oder eine Resektion stellen dabei die besten Therapieverfahren dar. Eine Leberzirrhose und chronische Virushepatitiden gelten als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines HCCs. Deshalb sollen gemäß den Richtlinien der *European Association for the Study of the Liver (EASL)* betroffene Patienten alle 6 Monate mittels Abdomensonographie und Alphafetoprotein-(AFP)-Bestimmung überwacht werden. Trotz dieses Surveillance-Programms werden viele HCC-Erkrankungen jedoch zu spät erkannt.

Ziel der vorliegenden, **retrospektiven Studie** war es, herauszufinden, durch welche Symptome oder Faktoren es zur Erstdiagnose des HCCs gekommen ist. Insgesamt wurden Daten von 308 Patienten, die in den Jahren 1993 bis 2011 mit der Diagnose eines HCCs am Universitätsklinikum Regensburg in Behandlung waren, ausgewertet. Des Weiteren wurden die Einflüsse der therapeutischen, patientenspezifischen und klinischen Parameter auf das Überleben analysiert. Daraus sollte abgeleitet werden, welche Personen besonders gefährdet sind, ein HCC zu entwickeln und um welche Diagnoseparameter das bisher durchgeführte Surveillance-Programm sinnvoll erweitert werden könnte.

Das vorwiegend aus dem Süddeutschen Raum stammende Kollektiv unserer repräsentativen Studie setzte sich aus 262 Männern (85,6%) und 46 Frauen (14,4%) zusammen. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 25 Jahre alt, der älteste Patient 86 Jahre. 89,6% der Erstdiagnosen wurden ab einem Alter von ≥ 51 LJ gestellt. Der Altersmedian bei Erstdiagnose lag bei 64 Jahren.

Bezüglich der Erstdiagnose (ED) konnte in unserer Studie erstmals aufgezeigt werden, dass lediglich 20,8% der HCC-Erkrankungen durch das bisher gängige Screening erkannt werden. Die anderen 79,2% der HCC-Patienten wurden entweder als Zufallsbefund im Rahmen anderer Beschwerden (21,4%), im Zusammenhang mit einer dekompensierten Leberzirrhose (11,7%) oder bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes (32,5%) entdeckt. Bei einem kleineren Teil der Patienten wurde das HCC als inzidentielles HCC im Explantat bei Lebertransplantation (2,3%) oder

als extrahepatische Manifestation (0,9%) diagnostiziert. Bei 10,4% Patienten blieb die Art der ED unbekannt.

Um weitere Hinweise darauf zu bekommen, wie ein optimales HCC-Screening aussehen sollte, wurde nach negativ prädiktiven Faktoren gesucht. Folgende **negative prädiktive Werte** bezüglich des kumulativen Überlebens konnten ausgemacht werden: Tumoranzahl >2, Tumordurchmesser >5cm, Vorhandensein von Aszites und Pfortaderthrombose, Alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin >2facher Norm, Alphafetoprotein >Norm, sowie eine hohe Stadienzugehörigkeit (>Child A, >Okuda I, >CLIP 2, >BCLC A). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Publikationen.

Betrachtet man die Art der ED und der Primärtherapie zeigten diejenigen Patienten ein signifikant besseres kumulatives Überleben ($p < 0,05$), deren Erkrankung als Zufallsbefund oder als inzidentelles HCC im Explantat im Rahmen der LTx entdeckt worden waren. Hinsichtlich der Primärtherapie hatten die Patienten die beste Prognose, die mittels LTx oder Perkutaner-Ethanol-Injektion therapiert worden waren.

Kein signifikant ($p > 0,05$) besseres kumulatives Überleben ergab sich bezüglich Geschlecht, Alter und der Genese der Leberzirrhose (z.B. Virushepatitis oder Alkoholabusus).

In unserer Studie konnte kein signifikant schlechteres Überleben ($p > 0,05$) für Patienten mit niedrigen Quick-Werten (<70%), sowie mit Leberzirrhose festgestellt werden. Dies weicht von anderen Publikationen ab, kann jedoch damit in Zusammenhang gebracht werden, dass 46,8% unserer Patienten eine prognostisch günstigere Leberzirrhose Child A hatten.

Schlussfolgernd lässt sich aus unseren Daten ableiten, dass nur 20,8% der HCC-Patienten im Rahmen des Surveillance-Programms diagnostiziert werden. Anhand unserer Daten wäre eine Abdomensonographie ab dem 50. Lebensjahr unabhängig vom Geschlecht sinnvoll. Zusätzlich könnte eine Bestimmung der Serummarker Alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin hilfreich sein. In einer prospektiven Studie sollten die von uns vorgeschlagenen HCC-Screening-Parameter weiter evaluiert werden.

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---------------|---|
| Abb | Abbildung |
| AFP | α -Fetoprotein |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| AZ | Allgemeinzustand |
| BCLC | Barcelona-Clinic-Liver-Cancer |
| BRD | Bundesrepublik Deutschland |
| BSC | (<i>engl.</i>) best-supportive-care |
| CCC | Cholangiozelluläres Karzinom |
| cCT | Kraniale Computertomographie |
| CHE | Cholinesterase |
| CI | (<i>engl.</i>) confidence interval (Konfidenzintervall) |
| CLIP | Cancer of the Liver Italian Program |
| cm | Zentimeter |
| CT | Computertomographie |
| d | Tag |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| EASL | (<i>engl.</i>) European Association for the Study of the Liver |
| ED | Erstdiagnose |
| EORT | (<i>engl.</i>) European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| et al. | (<i>lat.</i>) et alii (m.)/ et aliae (f)/ et alia (n): und andere |
| g | Gramm |
| GAVI | (<i>engl.</i>) Global Alliance for Vaccination and Immunization |
| HBeAg | Hepatitis-Be-Antigen |
| HBsAg | HBV-Oberflächen-Antigen |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCC | Hepatozelluläres Karzinom |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HDV | Hepatitis-D-Virus |
| i.v. | intravenös |
| IARC | (<i>engl.</i>) International Agency for Research on Cancer |
| KM | Kontrastmittel |
| LJ | Lebensjahre |
| LTx | Lebertransplantation |

| | |
|--------------|---|
| mmHG | Millimeter Quecksilbersäule |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| n | Anzahl |
| NAFLD | (<i>engl.</i>) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease |
| NASH | Nicht-Alkoholische-Steatohepatitis |
| PAT | Pfortaderthrombose |
| PEI | Perkutane Ethanolinjektion |
| PST | (<i>engl.</i>) Performance Status |
| RFTA | Radiofrequenzablation |
| RKI | Robert Koch Institut |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| SAP | Systeme, Anwendung, Produkte (Programmname) |
| Stabw | Standardabweichung |
| TACE | Transarterielle Chemoembolisation |
| TNM | TNM Classification of Malignant Tumours |
| u.a. | unter anderem |
| US | Ultraschall |
| vs. | (<i>lat.</i>) versus: gegenübergestellt |
| WHO | (<i>engl.</i>) World Health Organization: Weltgesundheitsorganisation |
| z.B. | zum Beispiel |

8. QUELLENVERZEICHNIS

- 1 *Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al.* Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74 – 108
- 2 *Ferlay J, Shin H, Bray F et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 2010; 127: 2893 – 2917
- 3 *Jemal A, Bray F, Center MM et al.* Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2011; 61: 69 – 90
- 4 *El-Serag HB, Rudolph KL.* Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557 – 2576
- 5 *Shin H, Oh J, Masuyer E et al.* Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer Sci.* 2010; 101: 579 – 585
- 6 *El-Serag HB.* Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.e1
- 7 *El-Serag HB:* Current Concepts: Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2011, 365:1118-27
- 8 *Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA et al.* The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* 2006; 45: 529 – 538
- 9 Hepatitis B vaccines. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2009; 84: 405 – 419
- 10 *Cornberg M, Protzer U, Dollinger M, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig W, Manns M.* Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion: „Upgrade“ der Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/011. Im Internet: http://www.molepa.dgp-berlin.de/downloads/public/guidelines/Hepatitis_B_Leitlinien_06.2007.pdf; Stand: 25.06.2012
- 11 *Lin C, Kao J.* The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011; 26: 123 – 130
- 12 *Herold G.* Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Herold; 2012
- 13 *Sarrazin C, Berg T, Ross RS et al.* Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 289 – 351
- 14 *Seeff LB, Hoofnagle JH.* Epidemiology of hepatocellular carcinoma in areas of low hepatitis B and hepatitis C endemicity. *Oncogene* 2006; 25: 3771 – 3777

- 15 *Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST.* The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. *BMC infectious diseases* 2012; 12: 131
- 16 *Davis LG, Weber DJ, Lemon SM.* Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1989; 1: 889 – 893
- 17 *Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al.* Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1855 – 1859
- 18 *Ferenci P, Fried M, Labrecque D et al.* Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44: 239 – 245
- 19 *Bosch FX, Ribes J, Díaz M et al.* Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5-S16
- 20 *Gomaa A, Khan S, Toledano M et al.* Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 4300 – 4308
- 21 *El-Serag HB.* Hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1118 – 1127
- 22 *Trevisani F, D'Intino PE, Grazi GL et al.* Clinical and pathologic features of hepatocellular carcinoma in young and older Italian patients. *Cancer* 1996; 77: 2223 – 2232
- 23 *Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S et al.* Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Can. J. Gastroenterol.* 2000; 14: 703 – 709
- 24 *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma.* *J. Hepatol.* 2012; 56: 908 – 943
- 25 *Donato F, Tagger A, Gelatti U et al.* Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155: 323 – 331
- 26 *Lata J.* Chronic liver diseases as liver tumor precursors. *Dig Dis* 2010; 28: 596 – 599
- 27 *Wogan GN, Kensler TW, Groopman JD.* Present and future directions of translational research on aflatoxin and hepatocellular carcinoma. A review. *Food Additives & Contaminants: Part A* 2012; 29: 249 – 257
- 28 *Fracanzani AL, Taioli E, Sampietro M et al.* Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease. *J. Hepatol.* 2001; 35: 498 – 503

- 29 *Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbom A et al.* Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003; 125: 1733 – 1741
- 30 *Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et al.* Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-50
- 31 *Jain D, Nayak NC, Saigal S.* Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver cirrhosis and alcoholic cirrhosis: risk factor analysis in liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 840 – 848
- 32 *Clark JM, Diehl AM.* Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003; 289: 3000 – 3004
- 33 *Ha NB, Ha NB, Ahmed A et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 455 – 462
- 34 *Mueller S, Millonig G, Seitz HK.* Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 3462 – 3471
- 35 *Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB.* The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010; 42 Suppl 3: S206-14
- 36 *Lagiou P.* Role of Diabetes Mellitus in the Etiology of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92: 1096 – 1099
- 37 *Bosetti C, Levi F, Boffetta P et al.* Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008; 48: 137 – 145
- 38 *Sherman M.* Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010; 78 Suppl 1: 7 – 10
- 39 *Witjes CD, Karim-Kos HE, Visser O et al.* Hepatocellular carcinoma in a low-endemic area. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2012; 1
- 40 *Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A et al.* Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *Int J Clin Exp Med* 2010; 3: 169 – 179
- 41 *Ward JW, Valdiserri RO, Koh HK.* Hepatitis C virus prevention, care, and treatment: from policy to practice. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55 Suppl 1: S58-63
- 42 *Robert Koch Institut.* Impfkalender
- 43 *Hofmann W.* Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C: Aktueller HCV-Therapiestandard. *Dtsch Arztebl Int* 2012: 352 – 358

- 44 *Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S et al.* Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051 – 1055
- 45 *Forner A, Llovet JM, Bruix J.* Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245 – 1255
- 46 *Bruix J, Sherman M.* Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011; 53: 1020 – 1022
- 47 *Colli A, Fraquelli M, Casazza G et al.* Accuracy of Ultrasonography, Spiral CT, Magnetic Resonance, and Alpha-Fetoprotein in Diagnosing Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *CME. Am J Gastroenterology* 2006; 101: 513 – 523
- 48 *Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, Correias J, Darge K, Dietrich C, D'Onofrio M, Evans D, Filice C, Greiner L, Jäger K, Jong N, Leen E, Lencioni R, Lindsell D, Martegani A, Meairs S, Nolsøe C, Piscaglia F, Ricci P, Seidel G, Skjoldbye B, Solbiati L, Thorelius L, Tranquart F, Weskott H, Whittingham T.* Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) - Update 2008. Im Internet: http://cnuca.com/zyydoc/pub_files/ceus-guidelines2008.pdf; Stand: 26.06.2012
- 49 *Singal A, Volk ML, Waljee A et al.* Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30: 37 – 47
- 50 *Trinchet J, Chaffaut C, Bourcier V et al.* Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 54: 1987 – 1997
- 51 *Trevisani F, Santi V, Gramenzi A et al.* Surveillance for Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Is It Effective in Intermediate/Advanced Cirrhosis? *Am J Gastroenterology* 2007; 102: 2448 – 2457
- 52 *Lope CR de, Tremosini S, Forner A et al.* Management of HCC. *J. Hepatol.* 2012; 56 Suppl 1: S75-87
- 53 *Hepatitis & More - 2009/1 - Sorafenib bei fortgeschrittenem HCC.* Im Internet: http://hepatitisandmore.de/archiv/2009-1/Hep1_09_FoBiSorafenib.shtml; Stand: 26.06.2012
- 54 *Block B.* Innere Medizin- Leitlinien 2007/2008: Zusammenstellung evidenzbasierter Leitlinien und Empfehlungen: Thieme; 2007

- 55 *Birth M, Ittel TH, Pereira PL.* Hepatobiliäre und Pankreastumoren. Berlin: Springer; 2010
- 56 *Strumberg D.* Preclinical and clinical development of the oral multikinase inhibitor sorafenib in cancer treatment. *Drugs Today* 2005; 41: 773 – 784
- 57 *Albrecht T.* HCC-Screening. *Radiologe* 2008; 48: 33 – 38
- 58 *Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al.* Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918 – 928
- 59 Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000; 31: 840 – 845
- 60 *Child CG, Turcotte JG.* Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1 – 85
- 61 *Coughlin SS.* Recall bias in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 87 – 91
- 62 *Witjes CDM, Karim-Kos HE, Visser O et al.* Hepatocellular carcinoma in a low-endemic area: rising incidence and improved survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 450 – 457
- 63 *Greten TF, Papendorf F, Bleck JS et al.* Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer* 2005; 92: 1862 – 1868
- 64 *Tandon P, Garcia-Tsao G.* Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int.* 2009; 29: 502 – 510
- 65 *Lee SS, Shin HS, Kim HJ et al.* Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Korean J Hepatol* 2012; 18: 48 – 55
- 66 *Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164 – 176
- 67 *Ginès P, Schrier RW.* Renal failure in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1279 – 1290
- 68 *Lee Y, Hsu C, Hsia C et al.* A prognostic model for patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria undergoing non-transplant therapies, based on 1106 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 551 – 559

- 69 *Robinson ME, Riley JL, Myers CD et al.* Gender role expectations of pain: Relationship to sex differences in pain. *The Journal of Pain* 2001; 2: 251 – 257
- 70 *Bilimoria MM, Lauwers GY, Doherty DA et al.* Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136: 528 – 535
- 71 *Cance WG, Stewart AK, Menck HR.* The National Cancer Data Base Report on treatment patterns for hepatocellular carcinomas: improved survival of surgically resected patients, 1985-1996. *Cancer* 2000; 88: 912 – 920
- 72 *Hsu C, Huang Y, Chiou Y et al.* Comparison of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity score analysis. *Liver Transpl.* 2011; 17: 556 – 566
- 73 *Martins A, Cortez-Pinto H, Marques-Vidal P et al.* Treatment and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2006; 26: 680 – 687
- 74 *Thuluvath PJ, Bal JS, Mitchell S et al.* TIPS for management of refractory ascites: response and survival are both unpredictable. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48: 542 – 550
- 75 *Farinati F, Marino D, Giorgio M de et al.* Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 524 – 532
- 76 *Sherman M.* The resurrection of alphafetoprotein. *J. Hepatol.* 2010; 52: 939 – 940
- 77 *Zhang B, Yang B, Tang Z.* Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2004; 130: 417 – 422
- 78 *Soresi M, Magliarisi C, Campagna P et al.* Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 2003; 23: 1747 – 1753
- 79 *Sherman M.* Alphafetoprotein: an obituary. *J. Hepatol.* 2001; 34: 603 – 605
- 80 *Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT et al.* Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J. Hepatol.* 2005; 43: 434 – 441
- 81 *Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM et al.* Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J. Hepatol.* 2001; 34: 570 – 575
- 82 *Zhao W, Zhang H, Yang N et al.* Preoperative predictors of short-term survival after hepatectomy for multinodular hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 3272 – 3281

- 83 *Cabibbo G, Genco C, Di Marco V et al.* Predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 196 – 204
- 84 *Weiss MJ, Ray K, Henthorn PS et al.* Structure of the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 12002 – 12010
- 85 *Yu M, Chan K, Lee C et al.* Alkaline phosphatase: does it have a role in predicting hepatocellular carcinoma recurrence? *J. Gastrointest. Surg.* 2011; 15: 1440 – 1449
- 86 *Leung TWT, Tang AMY, Zee B et al.* Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 94: 1760 – 1769
- 87 *Chen MF, Tsai HP, Jeng LB et al.* Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers: univariate and multivariate analysis. *World J. Surg.* 2003;27:443–447.
- 88 *Cox DR.* Regression models and life-tables (with discussion). *J R Stat Soc B.* 1972;24:187–220
- 89 *Bortz J, Schuster C* Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7. Auflage. Springer, Berlin 2010
- 90 *Ruß A, Endres S.* Arzneimittel pocket plus 2012, 8. Auflage, Börm Bruckmeier Verlag, Grünwald 2012
- 91 <http://www.drogenbeauftragte.de/drogen-und-sucht/alkohol/alkohol-situation-in-deutschland.html>, Stand: 30.08.2012
- 92 *Lübbe AS.* Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. In: *Im Focus Onkologie* 1–2, 2003, S.50–55
- 93 *Bickel PJ, Doksum KA.* Mathematical Statistics. Basic Ideas and Selected Topics. Holden-Day, 1977
- 94 *Fromm S.* Binäre logistische Regressionsanalyse - Eine Einführung für Sozialwissenschaftler mit SPSS für Windows, in *Bamberger Beiträge zur empirischen Sozialforschung* Nr. 11, 2005
- 95 <http://www.laborlexikon.de>, 24.10.2012
- 96 *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:e42-e44, A. Ziegler et al., Überlebenszeitanalyse: Die Cox Regression

- 97 *Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S et al.* Comparison of the Usefulness of Three Staging Systems for Hepatocellular Carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *Am J Gastroenterol.* 2005 Aug;100(8):1764-71.

9. DANK

Zuerst möchte ich Herrn **Dr. med. Stephan Schmid** aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Regensburger Universitätsklinikums für die exzellente Betreuung danken. Trotz seiner umfassenden Verpflichtungen im Rahmen seiner klinischen Tätigkeit konnte er stets (Frei-)Zeit schaffen, um Daten zu besprechen und

Herzlichen
DANK

um mir den Umgang mit den verwendeten Programmen zu erklären. Er war immer sehr freundlich und entgegenkommend.

Desweiteren möchte ich Frau **Prof. Dr. med. Gabriele Kirchner** aus der selben Klinik für die Überlassung des Themas dieser Dissertation meinen herzlichen Dank aussprechen. Frau Prof. Kirchner ermöglichte durch ihre kompetente und freundliche Art eine angenehme Zusammenarbeit und zügige Fertigstellung der Dissertation.

Weiterhin möchte ich mich beim vormaligen kommissarischen Direktor der Klinik für Innere Medizin I **Prof. Dr. med. Bernd Salzberger** und der neuen Direktorin **Prof. Dr. med. Martina Müller-Schilling** für die Möglichkeit bedanken, die Dissertation an Ihrer Klinik durchführen zu können. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Salzberger auch im Hinblick auf die Hilfe bei der statistischen Ausarbeitung dieser Arbeit.

Abschließend möchte ich meinem Freund **Ulrich Rauh** und meinen beiden Brüdern **Simon** und **Thomas Hager** für die Unterstützung während der letzten beiden, durch Examen und persönliche Schicksalsschläge geprägten Jahre von Herzen danken.

Regensburg, den 13.08.2013

Christian Hager